Quantification de la variabilité biologique

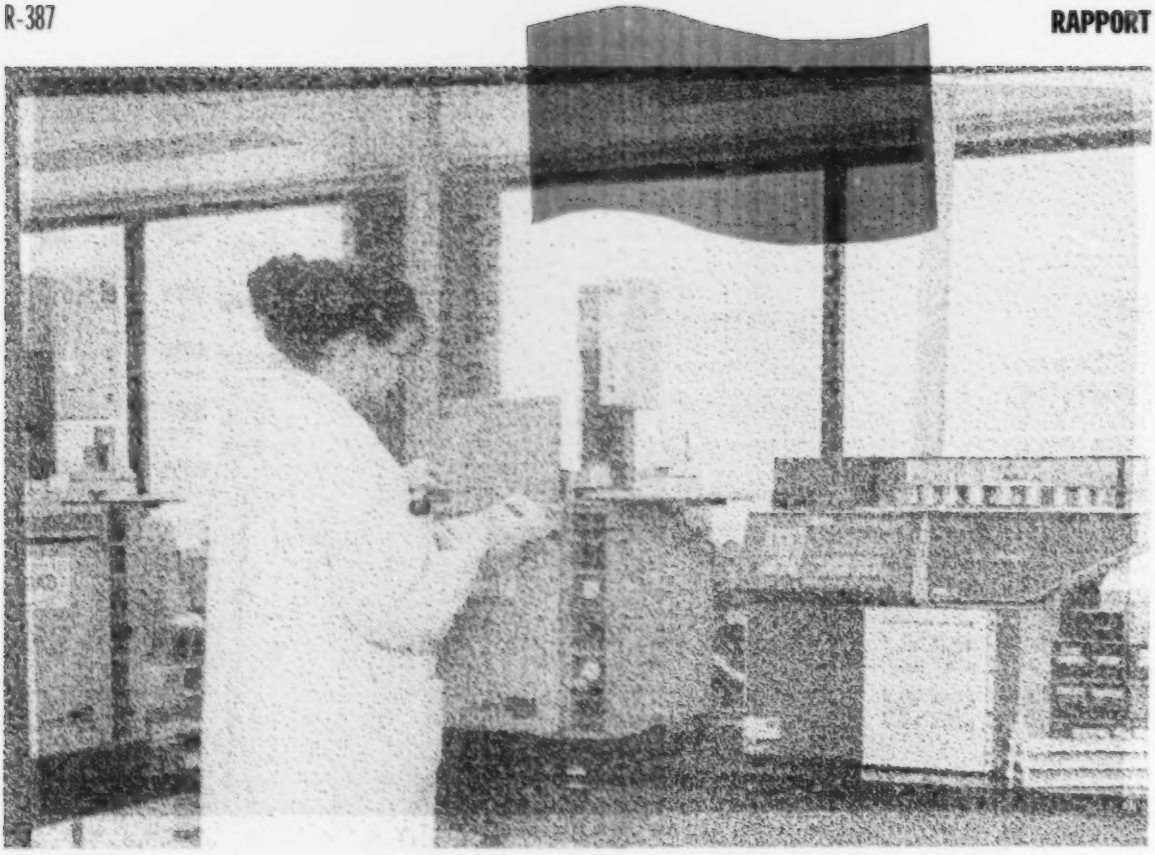
Mise à jour des données

ÉTUDES ET RECHERCHES

Geneviève Hamelin
Robert Tardif
Ginette Truchon

R-387

RAPPORT



irsst

105-06389/

Solidement implanté au Québec depuis 1980, l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) est un organisme de recherche scientifique reconnu internationalement pour la qualité de ses travaux.

NOS RECHERCHES *travaillent* pour vous !

MISSION

- Contribuer, par la recherche, à la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles ainsi qu'à la réadaptation des travailleurs qui en sont victimes.
- Offrir les services de laboratoires et l'expertise nécessaires à l'action du réseau public de prévention en santé et en sécurité du travail.
- Assurer la diffusion des connaissances, jouer un rôle de référence scientifique et d'expert.

Doté d'un conseil d'administration paritaire où siègent en nombre égal des représentants des employeurs et des travailleurs, l'IRSST est financé par la Commission de la santé et de la sécurité du travail.

POUR EN SAVOIR PLUS...

Visitez notre site Web ! Vous y trouverez une information complète et à jour. De plus, toutes les publications éditées par l'IRSST peuvent être téléchargées gratuitement.
www.irsst.qc.ca

Pour connaître l'actualité de la recherche menée ou financée par l'IRSST, abonnez-vous gratuitement au magazine *Prévention au travail*, publié conjointement par l'Institut et la CSST.
Abonnement : 1-877-221-7046

Dépôt légal
Bibliothèque nationale du Québec
2004

IRSST - Direction des communications
505, boul. De Maisonneuve Ouest
Montréal (Québec)
H3A 3C2
Téléphone : (514) 288-1551
Télécopieur : (514) 288-7636
publications@irsst.qc.ca
www.irsst.qc.ca

• Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail, novembre 2004

Quantification de la variabilité biologique

Mise à jour des données

ÉTUDES ET RECHERCHES

Geneviève Hamelin et Robert Tardif,
Département de santé environnementale et santé au travail,
Université de Montréal

Ginette Truchon,
Hygiène du travail, IRSST

RAPPORT

Cliquez recherche
www.irsst.qc.ca

Cette publication est disponible
en version PDF
sur le site Web de l'IRSST.

Cette étude a été financée par l'IRSST. Les conclusions et recommandations sont celles des auteurs.

CONFORMÉMENT AUX POLITIQUES DE L'IRSST

Les résultats des travaux de recherche publiés dans ce document ont fait l'objet d'une évaluation par des pairs.

TABLE DES MATIÈRES

Page

1 Introduction 1
2 Modèle TCBP du benzène 2
2.1 Indicateur biologique d'exposition 2
2.2 Modèle TCBP du benzène 2
2.2.1 Description du modèle TCBP 2
2.2.2 Validation du modèle 2
2.2.3 Valeurs prédites selon le modèle du benzène 4
2.3 Résultats 5
2.3.1 Analyse de sensibilité 5
2.3.2 Simulation Monte-Carlo 5
2.4 Conclusion 6
3 Modèle TCBP du n-hexane 10
3.1 Indicateur biologique d'exposition 10
3.2 Modèle TCBP du n-hexane 10
3.2.1 Description du modèle TCBP 10
3.2.2 Validation du modèle 10
3.2.3 Valeurs prédites selon le modèle du n-hexane 10
3.3 Résultats 12
3.3.1 Analyse de sensibilité 12
3.3.2 Simulation Monte-Carlo 15
4 Modèle TCBP de la méthyléthylcétone 16
4.1 Indicateur biologique d'exposition 16
4.2 Modèle TCBP de la méthyléthylcétone 16
4.2.1 Description du modèle TCBP 16
4.2.2 Comparaison avec les données de la littérature 18
4.2.3 Validation du modèle 18
4.2.4 Valeurs prédites selon le modèle de la MEC 23
4.3 Conclusion 23
5 Modèle TCBP du tétrachloroéthylène 24
5.1 Indicateurs biologiques d'exposition 24
5.2 Modèle TCBP du tétrachloroéthylène 24
5.2.1 Description du modèle TCBP 24
5.2.2 Valeurs prédites selon le modèle du tétracholoréthylène 26
5.3 Résultats 26
5.3.1 Analyse de sensibilité 26
5.3.2 Simulation Monte-Carlo 29
5.4 Conclusion 29
6 Modèle à base compartimentale de l'arsenic 31
6.1 Indicateur biologique d'exposition 31
6.2 Modèle de l'arsenic 31
6.2.1 Description du modèle 31
6.2.2 Valeurs prédites selon le modèle de l'arsenic 31
6.3 Résultats 33
6.3.1 Analyse de sensibilité 33
6.3.2 Simulation Monte-Carlo 33
7 Modèle à base compartimentale du cobalt 37

7.1 Indicateur biologique d'exposition 37
7.2 Modèle compartimental du cobalt 37
7.2.1 Description du modèle 37
7.2.2 Valeurs prédites selon le modèle du cobalt 37
7.3 Résultats 39
7.3.1 Analyse de sensibilité 39
7.3.2 Simulation Monte-Carlo 39
7.4 Conclusion 39
8 Conclusion 42
9 Références 43

Liste des tableaux

Page

Tableau 1 : Paramètres de surveillance biologique pour le benzène 2
Tableau 2 : Paramètres physiologiques, physico-chimiques et métaboliques et coefficients de variation utilisés dans les simulations Monte-Carlo dans le modèle TCBP pour le benzène. 3
Tableau 3 : Valeurs d'IBE prédites par le modèle TCBP du benzène 4
Tableau 4 : Coefficients de sensibilité normalisés, pour plusieurs variables importantes, par rapport aux différents paramètres du modèle TCPB du benzène, pour un homme en activité pour une période de 12 h (50W), suivie d'une période de repos de 12 h (Augmentation de + 10 % ou égale à l'écart type). 7
Tableau 5 : Statistiques portant sur les IBE du benzène pour une exposition à 1 ppm, durant 8 h par jour, 5 journées consécutives pour un homme en activité pour une période de 12 h (50W), suivie d'une période de repos de 12 h (n=1000 simulations). 9
Tableau 6 : Paramètres de surveillance biologique pour le n-hexane 10
Tableau 7 : Paramètres physiologiques, physico-chimiques et métaboliques et coefficients de variation utilisés dans les simulations Monte-Carlo dans le modèle TCBP pour le n-hexane. 11
Tableau 8 : Valeurs d'IBE prédites par le modèle TCBP du n-hexane 11
Tableau 9 : Coefficients de sensibilité normalisés, pour plusieurs variables importantes, par rapport aux différents paramètres du modèle TCPB du n-hexane, pour un homme en activité pour une période de 12 h (50W), suivie d'une période de repos de 12 h (Augmentation de + 10 % ou égale à l'écart type). 13
Tableau 10 : Statistiques portant sur les IBE du n-hexane pour une exposition à 50 ppm, durant 8 h par jour, 5 journées consécutives pour un homme en activité pour une période de 12 h (50W), suivie d'une période de repos de 12 h (n=1000 simulations). 15
Tableau 11 : Paramètres de surveillance biologique pour la MEC 16
Tableau 12 : Paramètres physiologiques, physico-chimiques et métaboliques du modèle TCBP pour la MEC 17
Tableau 13 : Concentrations urinaires de MEC retrouvées dans la littérature pour une exposition à 50 ppm de MEC 18
Tableau 14 : Valeurs d'IBE prédites par le modèle TCBP de la MEC 23
Tableau 15 : Paramètres de surveillance biologique pour le tétrachloroéthylène 24
Tableau 16 : Paramètres physiologiques, physico-chimiques et métaboliques et coefficients de variation utilisés dans les simulations Monte-Carlo dans le modèle TCBP pour le tétrachloroéthylène 25
Tableau 17 : Valeurs d'IBE prédites par le modèle TCBP du tétrachloroéthylène 26

Tableau 18 : Coefficients de sensibilité normalisés, pour plusieurs variables importantes, par rapport aux différents paramètres du modèle TCPB du tétrachloroéthylène, pour un homme en activité pour une période de 12 h (50W), suivie d'une période de repos de 12 h (Augmentation de + 10 % ou égale à l'écart type). 27
Tableau 19 : Statistiques portant sur les IBE du PCE pour une exposition à 25 ppm, durant 8 h par jour, 5 journées consécutives pour un homme en activité pour une période de 12 h (50W), suivie d'une période de repos de 12 h (n=1000 simulations). 30
Tableau 20 : Paramètres de surveillance biologique pour l'arsenic 31
Tableau 21 : Paramètres et coefficients de variation utilisés dans les simulations Monte-Carlo dans le modèle de l'arsenic. 32
Tableau 22 : Valeurs d'IBE prédites par le modèle à base compartimentale de l'arsenic 33
Tableau 23 : Coefficients de sensibilité normalisés, pour plusieurs variables importantes, par rapport à l'excrétion urinaire de l'arsenic dans le modèle à base compartimentale de l'arsenic, pour un homme en activité pour une période de 12 h (50W), suivie d'une période de repos de 12 h (Augmentation de + 10 % ou égale à l'écart type). 34
Tableau 24 : Statistiques portant sur l'IBE de l'arsenic pour une exposition à 0.01 mg/m3, durant 8 h par jour, 5 journées consécutives pour un homme en activité pour une période de 12 h (50W), suivie d'une période de repos de 12 h (n=1000 simulations). 36
Tableau 25 : Paramètres de surveillance biologique pour le cobalt 37
Tableau 26 : Paramètres et coefficients de variation utilisés dans les simulations Monte-Carlo dans le modèle du cobalt. 38
Tableau 27 : Valeurs d'IBE prédites par le modèle à base compartimentale du cobalt 38
Tableau 28 : Coefficients de sensibilité normalisés, pour plusieurs variables importantes, par rapport aux différents paramètres du modèle compartimental du cobalt, pour un homme en activité pour une période de 12 h (50W), suivie d'une période de repos de 12 h (Augmentation de + 10 % ou égale à l'écart type). 40
Tableau 29 : Statistiques portant sur les IBE du cobalt pour une exposition à 0.02 mg/m^3, durant 8 h par jour, 5 journées consécutives pour un homme en activité pour une période de 12 h (50W), suivie d'une période de repos de 12 h (n=1000 simulations). 40

Liste des figures

Page

Figure 1 : Comparaison entre les prédictions obtenues avec le modèle TCBP (ligne) et les données expérimentales de Sato *et coll.*, 1975 (losanges) et Sato et Nakajima, 1979 (triangles), obtenues chez des volontaires humains au repos exposés durant une période de 2h, à une concentration de 25 ppm de benzène. 4
Figure 2 : Coefficients de sensibilité normalisés pour la concentration veineuse de benzène (CV) et la concentration urinaire d'acide muconique, à la fin du quart de travail, pour les différents paramètres du modèle TCPB du benzène. (Augmentation de 10 % ou égal à l'écart-type). (La signification des abréviations est présentée au Tableau 4). 8
Figure 3 : Coefficients de sensibilité normalisés pour la concentration urinaire de 2,5-HD libre, à la fin du quart de travail, pour les différents paramètres du modèle TCPB du n-hexane. (Augmentation de 10 % ou égal à l'écart-type). (La signification des abréviations est présentée au Tableau 9). 14
Figure 4 : Comparaison entre les prédictions obtenues avec le modèle TCBP (ligne) et les données expérimentales de Liira *et coll.*, 1988a (losanges et triangles), obtenues chez des volontaires humains au repos exposés durant une période de 4h, à une concentration de 200 ppm de MEC. 19

Figure 5 : Comparaison entre les prédictions obtenues avec le modèle TCBP (ligne) et les données expérimentales de Liira *et coll.*, 1988b (triangles), obtenues chez des volontaires humains au repos exposés durant une période de 4h, à une concentration de 200 ppm de MEC. 20
Figure 6 : Comparaison entre les prédictions obtenues avec le modèle TCBP (ligne) et les données expérimentales de Liira *et coll.*, 1990 (triangles et carrés), obtenues chez des volontaires humains au repos exposés durant une période de 4h, à une concentration de 25 ppm de MEC. 21
Figure 7 : Comparaison entre les prédictions obtenues avec le modèle TCBP (lignes) et les données expérimentales de Liira *et coll.*, 1990 (triangles et carrés), obtenues chez des volontaires humains au repos exposés durant une période de 4h, à une concentration de 200 ppm et de 400 ppm de MEC. 22
Figure 8 : Coefficients de sensibilité normalisés pour la concentration sanguine de tétrachloroéthylène, au début du dernier quart de travail, et pour la concentration urinaire de TCA, à la fin du quart de travail, pour les différents paramètres du modèle TCPB du tétrachloroéthylène. (Augmentation de 10 % ou égal à l'écart-type). (La signification des abréviations est présentée au Tableau 18). 28
Figure 9 : Coefficients de sensibilité normalisés pour la concentration urinaire d'arsenic à la fin du dernier quart de travail, pour les différents paramètres du modèle à base compartimentale de l'arsenic. (Augmentation de 10 % ou égal à l'écart-type). (La signification des abréviations est présentée au Tableau 23). 35
Figure 10 : Coefficients de sensibilité normalisés pour les concentrations sanguine et urinaire de cobalt, à la fin du quart de travail, pour les différents paramètres du modèle compartimental du cobalt. (Augmentation de 10 % ou égal à l'écart-type). (La signification des abréviations est présentée au Tableau 28). 41

1 INTRODUCTION

Certaines caractéristiques liées à l'individu, aux contaminants, à la tâche ou au milieu de travail peuvent engendrer des variations importantes dans les niveaux biologiques retrouvés chez un individu pour un indicateur donné. Dans le projet #097-099 (Quantification de la variabilité biologique à l'aide de la modélisation toxicocinétique, G. Truchon *et coll.*, 2003) nous avons documenté la variabilité biologique entourant la mesure des indicateurs figurant dans le guide de surveillance biologique de l'IRSST. Les approches de modélisation toxicocinétique à base physiologique (TCBP) et à base compartimentale, couplées à la simulation Monte-Carlo, ont été utilisées afin d'estimer l'importance de la variabilité pouvant affecter les paramètres de surveillance biologique. Une analyse de sensibilité a permis de vérifier l'impact spécifique des différents paramètres du modèle sur les concentrations biologiques des diverses substances étudiées.

Depuis le début de ce projet, l'ACGIH (2003) a proposé de nouvelles valeurs de référence pour l'arsenic et le n-hexane. De plus, un abaissement de la norme (Règlement sur la Santé et la Sécurité du Travail (RSST), 2001) pour le cobalt (de 0,05 à 0,02 mg/m^3) et pour le tétrachloroéthylène (de 50 à 25 ppm) fait en sorte que les IBE de ces deux substances ont dû être ajustés à la baisse. Les changements de normes ou d'IBE peuvent avoir un impact significatif sur la variabilité estimée dans le cadre du projet #097-099 de telle sorte qu'il est essentiel d'actualiser les données de variabilité produites pour ces substances.

L'objectif de ce projet était donc de faire la mise à jour des données de variabilité biologique en utilisant les modèles du projet #097-099 pour l'arsenic, le cobalt et le tétrachloroéthylène, et le modèle du projet 099-171 (caractérisation de la relation « Exposition - Indicateur biologique d'exposition» pour le n-hexane). De plus, de nouveaux modèles ont été développés pour le benzène et la méthyléthylcétone, 2 substances pour lesquelles aucune donnée de variabilité n'avait été produite lors du projet #097-099 ainsi que pour le vanadium, une substance qui viendra s'ajouter à la prochaine version du guide.

2 MODÈLE TCBP DU BENZÈNE

2.1 Indicateur biologique d'exposition

La valeur d'exposition moyenne pondérée (VEMP) pour le benzène est de 1 ppm selon le RSST (2001). La surveillance biologique de l'exposition au benzène est basée sur la mesure de son métabolite urinaire, l'acide muconique, alors que la mesure de la concentration sanguine de benzène est un test semi-quantitatif de dépistage de l'exposition. La valeur de référence de cet indicateur biologique d'exposition apparaît au tableau 1.

Tableau 1 : Paramètres de surveillance biologique pour le benzène

Paramètre biologique	Moment du prélèvement	Valeur *
Acide muconique urinaire	Fin du quart de travail	1,2 µmol/mmol cr.

* Lauwerys et Hoet (1993)

2.2 Modèle TCBP du benzène

2.2.1 Description du modèle TCBP

Le benzène pénètre dans le sang par la voie pulmonaire et la biotransformation est limitée au foie. Le modèle permet de simuler une exposition de 8h au benzène. Les compartiments décrits sont les poumons, les tissus richement perfusés, les tissus faiblement perfusés, les tissus adipeux et le foie. Les valeurs attribuées aux paramètres physiologiques correspondent à un homme en activité durant une période de 12h, suivie d'une période de repos de 12h (Tableau 2).

Les paramètres physico-chimiques et métaboliques publiés par Travis *et coll.* (1990) ont été utilisés dans le modèle TCBP car ce sont ceux qui représentent le mieux les différentes données de la littérature. Les paramètres d'excrétion urinaire de l'acide muconique ont également été obtenus dans la littérature. La fraction des métabolites transformés en acide muconique (15%) provient de Rothman *et coll.* (1998) alors que la constante d'excrétion urinaire de l'acide muconique (0,1155 hr-1) a été calculée à partir de la demi-vie de l'acide muconique (6 heures) publiée par Johnson et Lucier (1992).

2.2.2 Validation du modèle

Le modèle a permis de bien simuler les concentrations sanguines obtenues par Sato *et coll.* (1975) et Sato et Nakajima (1979) pour une exposition de 2 heures à 25 ppm (Figure 1). Le modèle a cependant moins bien simulé les concentrations alvéolaires obtenues par Sato *et coll.* (1975), Sato et Nakajima (1979) ainsi que Sherwood (1972) et Nomiyama et Nomiyama (1974a,b). Dans tous les cas, le modèle surestime la concentration alvéolaire de benzène (résultats non montrés). Pour les concentrations urinaires d'acide muconique, le modèle a été optimisé pour permettre de prédire la valeur de l'IBE.

Tableau 2 : Paramètres physiologiques, physico-chimiques et métaboliques et coefficients de variation utilisés dans les simulations Monte-Carlo dans le modèle TCBP pour le benzène.

Paramètres	Valeur		Distr.[F]	CV (%)[G]
	Repos	50 W		
Poids corporel (kg)	70		L	13
Constantes physiologiques [A]				
Ventilation alvéolaire (L/hr/kg)	18,00	55,11	L	20
Débit cardiaque (L/hr/kg)	18,00	30,79	L	20
Débit sanguin aux tissus (fraction du débit cardiaque) [A]				
Foie	0,26	0,16	N	22
Gras	0,05	0,06	N	15
Tissus richement perfusés	0,44	0,27	N	20
Tissus faiblement perfusés	Différence			
Volumes (fraction du volume (total = 0,886)) [A]				
Foie	0,026		N	20
Gras	0,19		N	30
Tissus richement perfusés	0,05		N	20
Tissus faiblement perfusés	Différence			
Coefficients de partage [B]				
Sang: Air	7,4		L	10
Foie: Sang	11,0		L	10
Gras: Sang	406,0		L	10
Tissus richement perfusés: Sang	11,0		L	10
Tissus faiblement perfusés: Sang	15,0		L	10
Constantes métaboliques				
Vélocité maximale (Vmax) (mg/h/kg) [B]	1,20		L	50
Constante de Michaëlis-Menten (Km) (mg/L) [B]	0,35		L	20
Fraction de benzène métabolisée en acide muconique (F1) [C]	0,17647		L	45
Taux d'excrétion urinaire de l'acide muconique ($hr^{-1}/kg^{-0,7}$) (KK3) [D]	0,413		L	30
Constante d'excrétion urinaire de la créatinine (µmol/h/kg) (KCR) [E]	12,06		L	30

A. Tardif *et coll.* (1997), Thomas *et coll.* (1996). B. Travis *et coll.* (1990) C. Rothman *et coll.* (1998) D.déterminé selon l'hypothèse que la demi-vie de l'acide muconique est de 6 heures (Johnson et Lucier, 1992) E. Laparé *et coll.* (1995) F. Portier et Kaplan (1989), type de distribution: L (Lognormale); N (Normale). G. Thomas *et coll.* (1996).2.2.3 Valeurs prédites selon le modèle du benzène

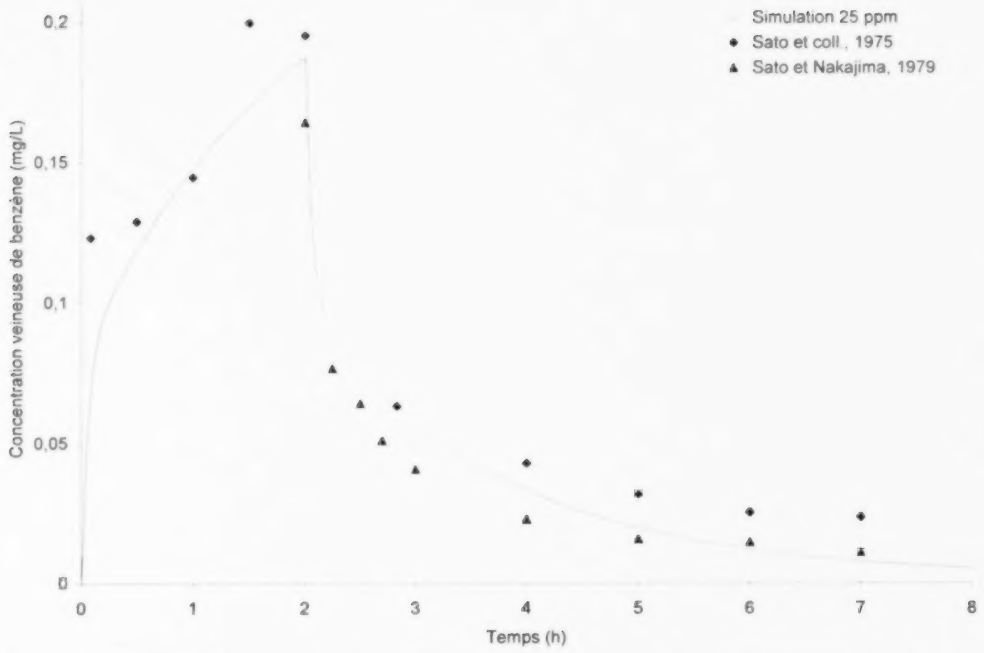


Figure 1 : Comparaison entre les prédictions obtenues avec le modèle TCBP (ligne) et les données expérimentales de Sato *et coll.*, 1975 (losanges) et Sato et Nakajima, 1979 (triangles), obtenues chez des volontaires humains au repos exposés durant une période de 2h, à une concentration de 25 ppm de benzène.

2.2.3 Valeurs prédites selon le modèle du benzène

Le modèle TCBP utilisé décrit un homme en activité (50 watts) pour une période de 12h, suivie d'une période de repos de 12 h. Il permet de simuler une concentration sanguine de benzène de 0,19 µmol/L (fin de l'exposition) suite à une exposition de 8 heures à la VEMP. L'indicateur biologique d'exposition pour l'acide muconique urinaire est fixé à 1,2 µmol/mmol créatinine pour un prélèvement effectué à la fin du quart de travail alors que le modèle TCBP a permis de simuler une concentration de 1,4 µmol/mmol cr. (Tableau 3). La valeur simulée est donc très près de l'IBE.

Tableau 3 : Valeurs d'IBE prédites par le modèle TCBP du benzène

Paramètres biologiques	**Moment du prélèvement**	**IBE Actuels**	**Modélisation TCBP**
Concentration sanguine benzène	Fin du quart de travail	-----	0,19 µmol/L
Concentration urinaire acide muconique	Fin du quart de travail	1,2 µmol/mmol cr.	1,4 µmol/mmol cr.

2.3 Résultats

2.3.1 Analyse de sensibilité

Une analyse de sensibilité a permis d'identifier les paramètres du modèle susceptibles d'exercer un impact sur la concentration urinaire d'acide muconique et sur la concentration sanguine de benzène. Les résultats de l'analyse de sensibilité, selon Evans et Andersen (1995), sont présentés au tableau 4 et à la figure 2. La concentration sanguine de benzène à la fin du quart de travail (T= 8h) est principalement influencée par les paramètres suivants, par ordre décroissant :

1. Le coefficient de partage sang : air;
2. Les débits cardiaque et alvéolaire.

Le coefficient de partage sang : air influence de façon marquée la concentration sanguine de benzène. En effet, dans le cas de substances peu métabolisées, la solubilité (donc le coefficient de partage sang : air) a plus d'influence sur la concentration sanguine du produit que les paramètres métaboliques. Ce paramètre varie dans la littérature (6,4 – 8,8) (Fiserova-Bergerova *et coll.*, 1986; Thrall *et coll.*, 2002a). Les débits cardiaque et alvéolaire, donc la charge de travail, influencent également légèrement les concentrations sanguines de benzène. L'analyse de sensibilité a permis de constater que les autres paramètres du modèle ont relativement peu d'effet sur la concentration sanguine de benzène.

La concentration urinaire d'acide muconique, à la fin du quart de travail (T=8h), est influencée par les paramètres suivants, par ordre décroissant :

1. La constante d'excrétion urinaire de la créatinine;
2. La fraction de benzène métabolisée en acide muconique (F1);
3. Le coefficient de partage sang : air;
4. Le taux d'excrétion de l'acide muconique;
5. Les débits cardiaque et alvéolaire.

Les concentrations urinaires d'acide muconique sont donc plus influencées par les différents paramètres du modèle que la concentration sanguine de benzène. Puisque l'acide muconique est un métabolite du benzène, les paramètres métaboliques devraient avoir un impact important sur les concentrations urinaires du métabolite. Cependant, comme seule une faible fraction de benzène est biotransformée en acide muconique, les paramètres d'excrétion influencent de façon plus marquée la concentration urinaire d'acide muconique que les paramètres métaboliques.

2.3.2 Simulation Monte-Carlo

Les résultats des simulations Monte-Carlo (1000 simulations) lorsqu'il y a la variation de tous les paramètres du modèle apparaissent au tableau 5. Les simulations Monte-Carlo démontrent que les concentrations sanguines de benzène varient relativement peu d'un individu à l'autre et nous obtenons une étendue de la variabilité de 1,5 pour la concentration sanguine de benzène. Cette valeur est similaire aux autres substances étudiées précédemment au niveau de la mesure de la concentration sanguine. L'étendue de la variabilité pour la concentration urinaire d'acide muconique est plus élevée (IEV=10,7). Cette variabilité est également

comparable à celle obtenue pour d'autres volatils organiques ayant une IBE axée sur des concentrations de métabolites urinaires.

2.4 Conclusion

Le modèle TCBP pour le benzène a permis de décrire adéquatement les valeurs de concentration sanguine obtenues chez des volontaires exposés au benzène. La concentration urinaire d'acide muconique simulée à l'aide du modèle, pour une exposition à la VEMP, est très près de la valeur de l'IBE.

Tableau 4 : Coefficients de sensibilité normalisés, pour plusieurs variables importantes, par rapport aux différents paramètres du modèle TCPB du benzène, pour un homme en activité pour une période de 12 h (50W), suivie d'une période de repos de 12 h (Augmentation de + 10 % ou égale à l'écart type).

			Coefficient de sensibilité normalisé	
PARAMÈTRES	**Initial**	**Ajouté**	**Conc veineuse (µmol/L) fin exposition Jr #1, T= 8 h**	**Acide muconique urinaire (umol/mmol cr.) Jr #1 (6-8h)**
Poids corporel (kg)	70,000	77,000	-0,0230	-0,3716
Débit cardiaque 50 Watts (L/hr/kg)	30,790	33,8690	0,1937	0,5789
Fraction du débit (Débit total=1,0) 50 Watts				
Gras	0,06	0,0660	-0,0949	-0,0926
foie	0,16	0,1760	-0,1097	0,3541
Richement perfusé	0,27	0,2970	-0,0001	-0,0006
Pauvrement perfusé	différence			
Fraction du volume (Volume total=0,886)				
Gras	0,19	0,2090	-0,0461	-0,0049
Foie	0,026	0,0286	0,0001	-0,0002
Richement perfusé	0,05	0,0550	0,0001	0,0010
Pauvrement perfusé	différence			
Paramètres physico-chimiques du Benzène				
Sang: air	7,4	8,14	0,7614	0,7144
Foie:air	11	12,10	-0,0001	-0,0019
Gras:air	406	446,60	-0,0476	-0,0173
Richement perfusé:air	11,0	12,10	-0,0003	-0,0023
Pauvrement perfusé: air	15,0	16,50	-0,0052	-0,0410
Paramètres métaboliques				
Vélocité maximale (Vmax) (mg/hr/kg)	1,2	1,3200	-0,1351	0,4366
Constante de Michaëlis-Menten (Km) (mg/L)	0,35	0,3850	0,1330	-0,4296
Biotransformation et excrétion A muconique				
Rapport entre les fractions Benzène en Acide muconique % de métab. (F1)	0,17647	0,1941	0,0000	0,8367
Constante excrétion urinaire Acide muconique (hr^{-1}) (KK3)	0,413	0,4543	0,0000	0,6410
Constante d'excrétion de la créatinine (mmole/hr) (KCR)	12,06	13,2660	0,0000	-0,9090

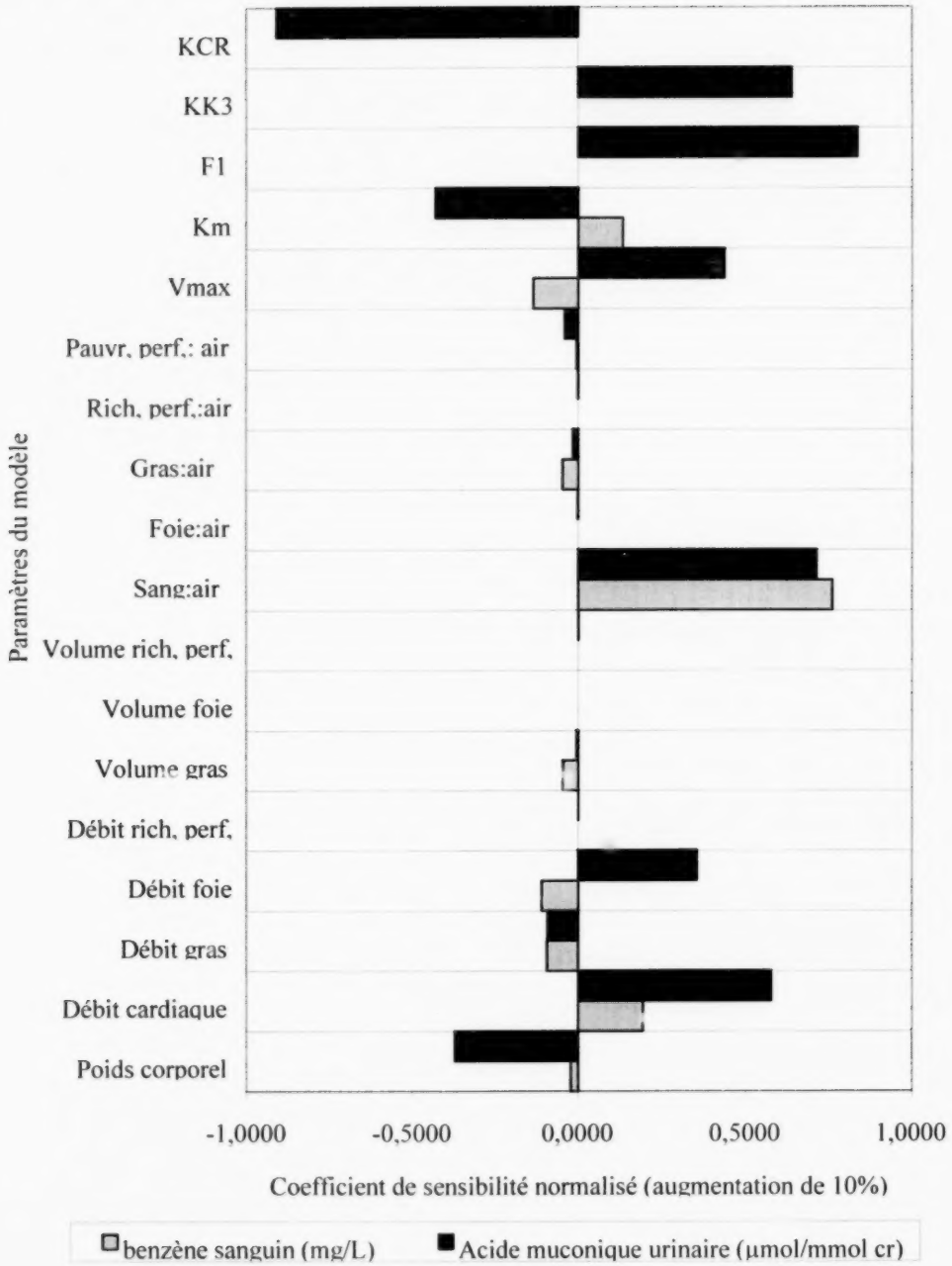


Figure 2 : Coefficients de sensibilité normalisés pour la concentration veineuse de benzène (CV) et la concentration urinaire d'acide muconique, à la fin du quart de travail, pour les différents paramètres du modèle TCPB du benzène. (Augmentation de 10 % ou égal à l'écart-type). (La signification des abréviations est présentée au Tableau 4).

Tableau 5 : Statistiques portant sur les IBE du benzène pour une exposition à 1 ppm, durant 8 h par jour, 5 journées consécutives pour un homme en activité pour une période de 12 h (50W), suivie d'une période de repos de 12 h (n=1000 simulations).

Indicateurs biologiques	**Concentration sanguine de benzène (µmol/L) Fin exposition Jr#1, T=8 h**	**Acide muconique urinaire (µmol/mmol cr) Fin d'exposition Jr#1, T = 6-8 h**
IBE actuels	---	1,2
Valeur initiale de la variable	0,19	1,4
Moyenne géométrique	0,19	1,3
Limites inf. et sup. 95%	0,15-0,24	0,4-4,3
Indice de l'étendue de la variabilité	1,5	10,7
Étendue de la variabilité appliquée à l'IBE	---	0,3-3,7

3 MODÈLE TCBP DU N-HEXANE

3.1 Indicateur biologique d'exposition

Selon le RSST (2001), la valeur d'exposition moyenne pondérée (VEMP) pour le n-hexane est de 50 ppm. La surveillance biologique de l'exposition au n-hexane se fait par la mesure de la concentration urinaire de son métabolite, la 2,5-hexanedione (2,5-HD) après un traitement de l'urine sans hydrolyse (libre). La valeur de référence proposée pour cet indicateur apparaît au tableau 6.

Tableau 6 : Paramètres de surveillance biologique pour le n-hexane

Paramètre biologique	Moment du prélèvement	Valeur *
2,5-hexanedione libre urinaire	Fin du dernier quart de travail de la semaine	3,5 µmol/L

* ACGIH, 2003

3.2 Modèle TCBP du n-hexane

3.2.1 Description du modèle TCBP

Le modèle issu du projet #099-171 a été utilisé pour le n-hexane. Les valeurs des paramètres physiologiques sont identiques pour tous les produits volatils organiques pour un homme en activité (50W) durant une période de 12h suivie d'une période de repos de 12h. Les différents compartiments décrits dans le modèle incluent les poumons, les tissus richement perfusés, les tissus faiblement perfusés, les tissus adipeux et le foie. Le métabolisme est effectué dans le foie uniquement.

Les valeurs des paramètres physico-chimiques et métaboliques pour le n-hexane ont été trouvées dans la littérature (Tableau 7) à l'exception des paramètres d'excrétion urinaire de la 2,5-HD libre. La fraction du n-hexane transformé en 2,5-HD libre (0,0083), permettant de décrire le taux de synthèse de la 2,5-HD ainsi que la constante d'excrétion urinaire de la 2,5-HD libre (0,07 hr^{-1}) ont été optimisées pour décrire les résultats obtenus chez des volontaires exposés en chambre d'inhalation (Hamelin *et coll.*, 2004).

3.2.2 Validation du modèle

Le modèle a été validé avec les concentrations alvéolaires de n-hexane et les concentrations de 2,5-HD libre urinaires mesurées chez des volontaires exposés en chambre d'inhalation au n-hexane durant 5 jours consécutifs (Projet # 99-171). Les concentrations de 2,5-HD libre urinaire simulées avec le modèle sont également semblables aux niveaux mesurés chez des travailleurs exposés au n-hexane (Cardona *et coll.*, 1996).

3.2.3 Valeurs prédites selon le modèle du n-hexane

Le modèle permet d'obtenir, à la fin du dernier quart de travail de la semaine, une concentration urinaire de 2,5-HD libre de 9,3 µmol/L et une concentration alvéolaire de n-hexane de 46,2 ppm. Le tableau 8 présente les valeurs d'IBE proposées et celles obtenues avec le modèle TCBP.

Tableau 7 : Paramètres physiologiques, physico-chimiques et métaboliques et coefficients de variation utilisés dans les simulations Monte-Carlo dans le modèle TCBP pour le n-hexane.

Paramètres	Valeur		Distr. [G]	CV (%) [H]
	Repos	50 W		
Poids corporel (kg)	70		L	13
Constantes physiologiques [A]				
Ventilation alvéolaire (L/hr/kg)	18,00	55,11	L	20
Débit cardiaque (L/hr/kg)	18,00	30,79	L	20
Débit sanguin aux tissus (fraction du débit cardiaque) [A]				
Foie	0,26	0,16	N	22
Gras	0,05	0,06	N	15
Tissus richement perfusés	0,44	0,27	N	20
Tissus faiblement perfusés	Différence			
Volumes (fraction du volume (total = 0,886)) [A]				
Foie	0,026		N	20
Gras	0,19		N	30
Tissus richement perfusés	0,05		N	20
Tissus faiblement perfusés	Différence			
Coefficients de partage				
Sang: Air [B]	2,13		L	41
Foie: Sang [C]	5,2		L	15
Gras: Sang [C]	159,0		L	1
Tissus richement perfusés: Sang [C]	5,2		L	15
Tissus faiblement perfusés: Sang [C]	2,9		L	21
Constantes métaboliques				
Vélocité maximale (Vmax) (mg/h/kg) [D]	1,35		L	50
Constante de Michaëlis-Menten (Km) (mg/L) [D]	0,40		L	20
Fraction de n-hexane metabolisée en 2,5-HD (F1) [E]	0,0083		L	45
Taux d'excrétion urinaire de la 2,5-HD ($hr^{-1}/kg^{-0,3}$) (KK3) [E]	0,235		L	30
Taux d'excrétion urinaire (ml/h/Kg) (KKUR) [F]	1,848		L	20

A. Tardif *et coll.* (1997), Thomas *et coll.* (1996). B. Fisher *et coll.* (1997). C. Gargas *et coll.* (1989) D. Ali et Tardif. (1999) E. Cette étude. F. Laparé *et coll.* (1995) G. Portier et Kaplan (1989), type de distribution: L (Lognormale); N (Normale). H. Thomas *et coll.* (1996)

Tableau 8 : Valeurs d'IBE prédites par le modèle TCBP du n-hexane

Paramètres biologiques	Moment du prélèvement	IBE Actuels	Modélisation TCBP
Concentration alvéolaire n-hexane	Fin du dernier quart de travail de la semaine	-----	46,2 ppm
Concentration urinaire 2,5-HD libre	Fin du dernier quart de travail de la semaine	3,5 µmol/L	9,3 µmol/L

Les valeurs de 2,5-HD libre varient énormément dans la littérature (1,5 à 5,6 µmol/L pour une exposition à 50 ppm). Le modèle a été validé à partir de résultats obtenus chez des volontaires exposés durant 5 jours consécutifs à des concentrations de 25 et 50 ppm de n-hexane, au repos. Une concentration de 6,2 µmol/L a été obtenue chez les volontaires exposés à 50 ppm

de n-hexane. Le modèle prédit une concentration urinaire de 2,5-HD libre de 9,3 µmol/L pour une mesure effectuée à la fin du dernier quart de travail de la semaine, pour des travailleurs alternativement au repos et à l'exercice.

3.3 Résultats

3.3.1 Analyse de sensibilité

Une analyse de sensibilité a permis d'identifier les paramètres du modèle susceptibles d'exercer un impact sur la concentration urinaire de 2,5-HD libre et sur la concentration alvéolaire de n-hexane. Les résultats de l'analyse de sensibilité, selon Evans et Andersen (1995), sont présentés au tableau 9 et à la figure 3. La concentration urinaire de 2,5-HD libre, à la fin du dernier quart de travail de la semaine, est influencée par les paramètres suivants, par ordre décroissant :

1. La fraction de n-hexane transformée en 2,5-HD libre;
2. Le taux d'excrétion urinaire;
3. Le coefficient de partage sang : air;
4. La vélocité maximale;
5. La constante de Michaëlis-Menten.

Le coefficient de partage sang : air et les paramètres d'excrétion ont une grande influence sur les concentrations urinaire de 2,5-HD libre. Comme la 2,5-HD libre est un métabolite du n-hexane, les paramètres métaboliques (Vmax, Km) ont aussi un impact direct sur la concentration de 2,5-HD libre urinaire.

L'analyse de sensibilité a permis de montrer que les concentrations alvéolaires de n-hexane, à la fin du quart de travail de la semaine, sont peu affectées par une variation des paramètres du modèle. Le coefficient de partage sang : air est le seul paramètre qui semble influencer légèrement la concentration alvéolaire de n-hexane. En effet, puisque le n-hexane est peu métabolisé, les paramètres de solubilité influencent plus la concentration alvéolaire de n-hexane. Cependant, il est difficile d'établir la valeur exacte de ce paramètre puisque seulement 2 études ont mesurées la valeur du coefficient de partage sang : air pour le n-hexane (Perbellini *et coll.*, 1985, Fisher *et coll.*, 1997) et il existe une grande différence entre les 2 valeurs (0,8 et 2,13).

Tableau 9 : Coefficients de sensibilité normalisés, pour plusieurs variables importantes, par rapport aux différents paramètres du modèle TCPB du n-hexane, pour un homme en activité pour une période de 12 h (50W), suivie d'une période de repos de 12 h (Augmentation de + 10 % ou égale à l'écart type).

			Coefficient de sensibilité normalisé	
PARAMÈTRES	**Initial**	**Ajouté**	**n-hexane alvéolaire (ppm) T=104 hr , jr#5**	**2,5-HD libre (µmol/L) T=104 hr , jr#5**
Poids corporel (kg)	70,000	77,000	-0,0041	-0,1703
Débit cardiaque 50 Watts (L/hr/kg)	30,790	33,8690	0,0432	0,2920
Fraction du débit (Débit total=1,0) 50 Watts				
Gras	0,06	0,0660	-0,0178	0,0233
Foie	0,16	0,1760	-0,0122	0,2368
Richement perfusé	0,27	0,2970	0,0000	0,0001
Pauvrement perfusé	différence			
Fraction du volume (Volume total=0,886)				
Gras	0,19	0,2090	-0,0076	-0,0101
Foie	0,026	0,0286	0,0000	-0,0017
Richement perfusé	0,05	0,0550	0,0000	-0,0003
Pauvrement perfusé	différence			
Paramètres physico-chimiques de l'Hexane				
Sang: air	2,13	2,34	-0,0534	0,7079
Foie:air	5,2	5,72	0,0000	-0,0028
Gras:air	159	174,90	-0,0010	-0,0013
Richement perfusé:air	5,2	5,72	0,0000	-0,0008
Pauvrement perfusé: air	2,9	3,19	-0,0003	-0,0068
Paramètres métaboliques				
Vélocité maximale (Vmax) (mg/hr/kg)	1,35	1,4850	-0,0367	0,6774
Constante de Michaëlis-Menten (Km) (mg/L)	0,4	0,4400	0,0231	-0,4349
Biotransformation et excrétion 2,5-HD				
Fraction n-hexane transformée ds foie en 2,5-HD L % de métab. (F1)	0,0083	0,0091	0,0000	0,9909
Cste transfert 2,5-HD L dans urine (hr^{-1}) (KK3)	0,235	0,2585	0,0000	0,3019
Taux d'excrétion urinaire (ml/hr/kg) (KKUR)	1,848	2,0328	0,0000	-0,9091

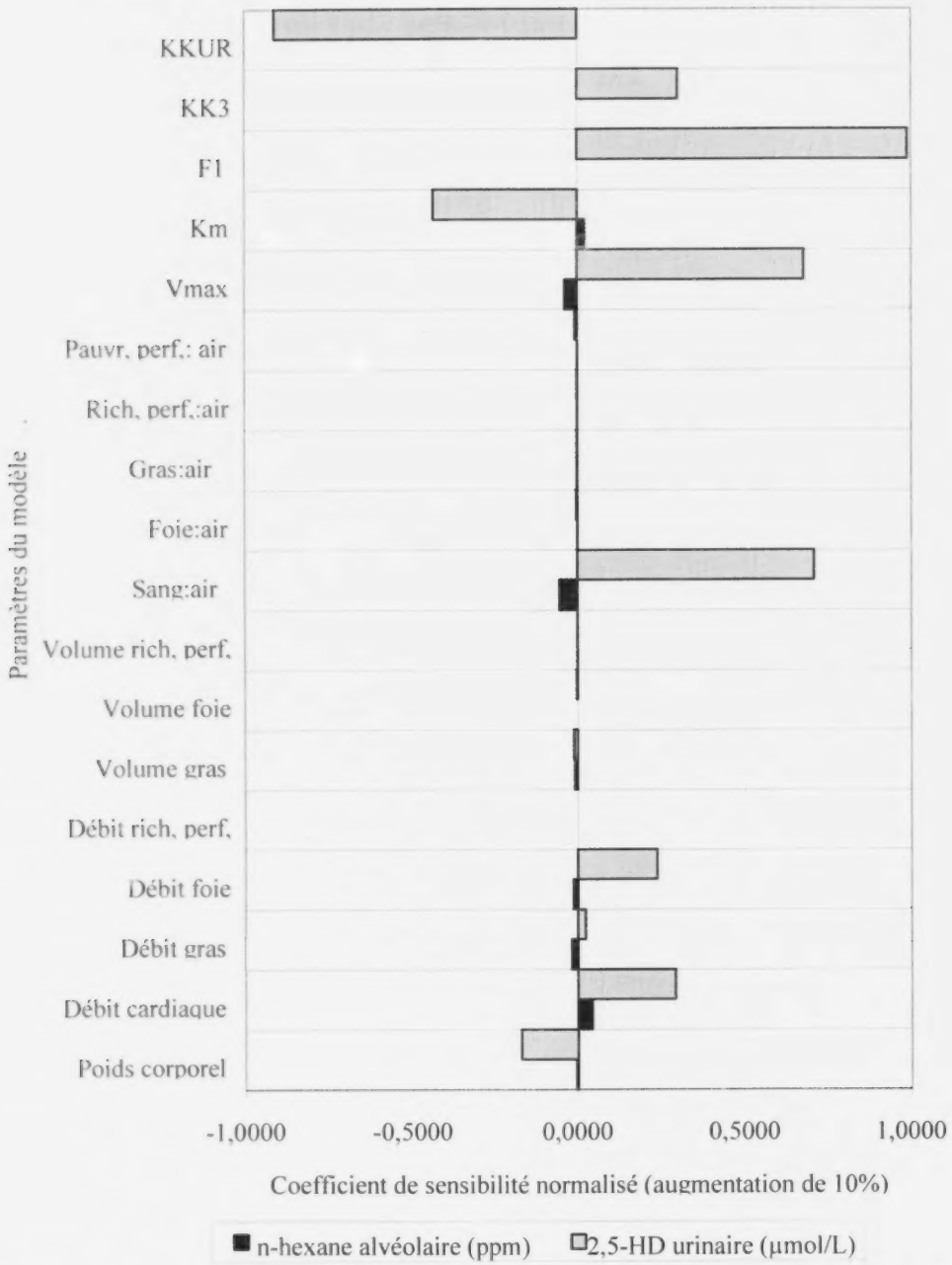


Figure 3 : Coefficients de sensibilité normalisés pour la concentration urinaire de 2,5-HD libre, à la fin du quart de travail, pour les différents paramètres du modèle TCPB du n-hexane. (Augmentation de 10 % ou égal à l'écart-type). (La signification des abréviations est présentée au Tableau 9).

3.3.2 Simulation Monte-Carlo

Les résultats des simulations Monte-Carlo, lorsqu'il y a variation de tous les paramètres, sont présentés au tableau 10. On peut remarquer la faible étendue de variabilité entourant la concentration alvéolaire de n-hexane (IEV = 1,11). Ceci s'explique par le fait que le n-hexane étant peu métabolisé, seuls les paramètres influençant l'absorption ont une influence sur la concentration alvéolaire de n-hexane. D'autre part, la variabilité attribuée aux concentrations urinaires de 2,5-HD libre (9,99) est semblable à celle obtenue pour les métabolites urinaires d'autres volatils organiques étudiés précédemment.

3.4 Conclusion

La concentration urinaire de 2,5-HD libre prédite avec le modèle TCBP pour une exposition à la VEMP est supérieure à l'IBE. Il existe une grande variations des valeurs de 2,5-HD libre dans la littérature. Le modèle TCBP pour le n-hexane permet de simuler adéquatement les concentrations urinaires mesurées chez des volontaires et la valeur simulée serait plus près des niveaux attendus pour une exposition à 50 ppm que l'IBE.

La valeur du coefficient de partage sang : air pour le n-hexane varie beaucoup dans la littérature (0,8 – 2,3) et ce paramètre a une grande influence sur la concentration alvéolaire de n-hexane et la concentration urinaire de 2,5-HD libre. Il serait important de déterminer plus précisément la valeur de ce paramètre.

Tableau 10 : Statistiques portant sur les IBE du n-hexane pour une exposition à 50 ppm, durant 8 h par jour, 5 journées consécutives pour un homme en activité pour une période de 12 h (50W), suivie d'une période de repos de 12 h (n=1000 simulations).

Indicateurs biologiques	**2,5-HD (µmol/L) Fin d'exposition Jr#5, T = 102-104 h**	**HEX air expiré (ppm) Fin d'exposition Jr#5, T = 104 h**
IBE actuels	3,5	---
Valeur initiale de la variable	9,3	46,2
Moyenne géométrique	7,0	46,4
Limites inf. et sup. 95%	2,2-22,2	43,9-49,0
Indice de l'étendue de la variabilité	9,99	1,11
Étendue de la variabilité appliquée à l'IBE	0,8-8,4	---

4 MODÈLE TCBP DE LA MÉTHYLÉTHYLCÉTONE

4.1 Indicateur biologique d'exposition

Selon le RSST (2001), la valeur d'exposition moyenne pondérée (VEMP) pour la méthyléthylcétone (MEC) est de 50 ppm. La surveillance biologique de l'exposition à ce solvant est basée sur la mesure de la concentration urinaire de MEC à la fin du quart de travail. La valeur de référence de cet indicateur apparaît au tableau 11.

Tableau 11 : Paramètres de surveillance biologique pour la MEC

Paramètre biologique	Moment du prélèvement	Valeur *
méthyléthylcétone urinaire	Fin du quart de travail	10 µmol/L

* ACGIH, 2001

4.2 Modèle TCBP de la méthyléthylcétone

4.2.1 Description du modèle TCBP

Il existe plusieurs modèles dans la littérature pour la MEC mais aucun ne permet de décrire l'excrétion urinaire de ce solvant.

Le modèle développé pour la MEC permet de simuler une exposition de 8h par jour, 5 jours par semaine. Le métabolisme est limité au foie. Les valeurs attribuées aux paramètres physiologiques correspondent à un homme en activité durant une période de 12h, suivie d'une période de repos de 12h.

Les compartiments décrits dans le modèle sont les poumons, les tissus richement perfusés, les tissus faiblement perfusés, les tissus adipeux et le foie. De plus, un compartiment rénal a été ajouté au modèle pour décrire l'excrétion urinaire de la MEC. Les débits et volumes attribués au compartiment rénal ont été soustraits du compartiment de tissus richement perfusés. Le volume rénal correspond à une fraction équivalente à 0,008 du poids corporel et le débit sanguin rénal correspond à 20% du débit cardiaque total au repos et à 11,0% du débit total à 50 watts (Kumagai et Matsunaga; 1995).

Les paramètres physico-chimiques publiés par Liira *et coll.* (1990) et les paramètres métaboliques publiés par Thrall *et coll.* (2002b) ont été utilisés dans le modèle TCBP car ce sont ceux qui représentent le mieux les différentes données de la littérature (Tableau 12). Le coefficient de partage urine : air n'a pas été obtenu dans la littérature mais a été mesuré en laboratoire.

Tableau 12 : Paramètres physiologiques, physico-chimiques et métaboliques du modèle TCBP pour la MEC.

Paramètres	Valeur	
	Repos	50 W
Poids corporel (kg)	**70**	
Constantes physiologiques [A]		
Ventilation alvéolaire (L/hr/kg)	18,00	55,11
Débit cardiaque (L/hr/kg)	18,00	30,79
Débit sanguin aux tissus (fraction du débit cardiaque) [A]		
Foie	0,26	0,16
Gras	0,05	0,06
Tissus richement perfusés	0,19	0,117
Reins	0,25	0,153
Tissus faiblement perfusés	Différence	
Volumes (fraction du volume (total = 0,886)) [A]		
Foie	0,026	
Gras	0,19	
Tissus richement perfusés	0,042	
Reins	0,008	
Tissus faiblement perfusés	Différence	
Coefficients de partage		
Sang: Air [B]	125,0	
Foie: Sang [B]	107,0	
Gras: Sang [B]	162,0	
Tissus richement perfusés: Sang [B]	107,0	
Reins : Sang [B]	107,0	
Tissus faiblement perfusés: Sang [B]	103,0	
Urine: Air [C]	132,43	
Constantes métaboliques		
Vmax (mg/h/kg) [D]	5,44	
Km (mg/L) [D]	0,63	
Taux d'excrétion urinaire (ml/h/Kg) [E]	1,848	

A. Tardif *et coll.* (1997), Thomas *et coll.* (1996). B. Liira *et coll.* (1988a) C. Mesuré en laboratoire D. Thrall *et coll.* (2002b). E. Laparé *et coll.* (1995)

4.2.2 Comparaison avec les données de la littérature

Plusieurs études dans la littérature portent sur la relation entre la concentration d'exposition à la MEC et son excrétion urinaire. Les résultats obtenus pour une exposition à 50 ppm varient énormément d'une étude à l'autre. Les concentrations urinaires de MEC pour une exposition à 50 ppm sont présentées au tableau 13. Il est à noter que les concentrations ont toutes été obtenues chez des travailleurs et calculées à partir de droites de régression.

Tableau 13 : Concentrations urinaires de MEC retrouvées dans la littérature pour une exposition à 50 ppm de MEC.

Références	Moment du prélèvement	MEC urinaire (µmol/L)
Miyasaka *et coll.* (1982)	fin du quart de travail	19,0 *
Perbellini *et coll.*(1984)	fin du quart de travail	9,2 *
Ghittori *et coll.*(1987)	4 premières heures d'exposition	11,0 *
Ong *et coll.* (1991)	fin du quart de travail	1,5 *
Imbriani *et coll.* (1989)	fin du quart de travail	10,8
Jang *et coll.* (1993)	fin du quart de travail	11,8
Yoshikawa *et coll.* (1995)	fin du quart de travail	17,3

* Études utilisées pour établir l'IBE

La valeur de référence de l'ACGIH est basée sur 4 études ayant mesuré l'excrétion urinaire de MEC (Miyasaka et coll., 1982; Perbellini et coll., 1984; Ghittori et coll., 1987; Ong et coll., 1991) ainsi que sur une simple extrapolation linéaire du modèle TCBP de Liira *et coll.* (1990) reliant la concentration sanguine de MEC à son excrétion urinaire. Les concentrations urinaires de MEC ont été prédites en assumant que le coefficient de distribution urine : sang est égal à 1 et que l'équilibre est atteint instantanément.

4.2.3 Validation du modèle

Le modèle a été validé avec les concentrations sanguines de MEC mesurées chez des volontaires exposés au repos en chambre d'inhalation. Le modèle a permis de bien simuler les concentrations sanguines obtenues par Liira *et coll.* (1988a) (Figure 4) et par Liira *et coll.* (1988b) (Figure 5) pour une exposition de 4 heures à 200 ppm. Le modèle a également bien simulé les concentrations sanguines obtenues par Liira *et coll.* (1990) pour une exposition de 4 heures à 25 ppm (Figure 6) et 200 ppm ou 400 ppm (Figure 7).

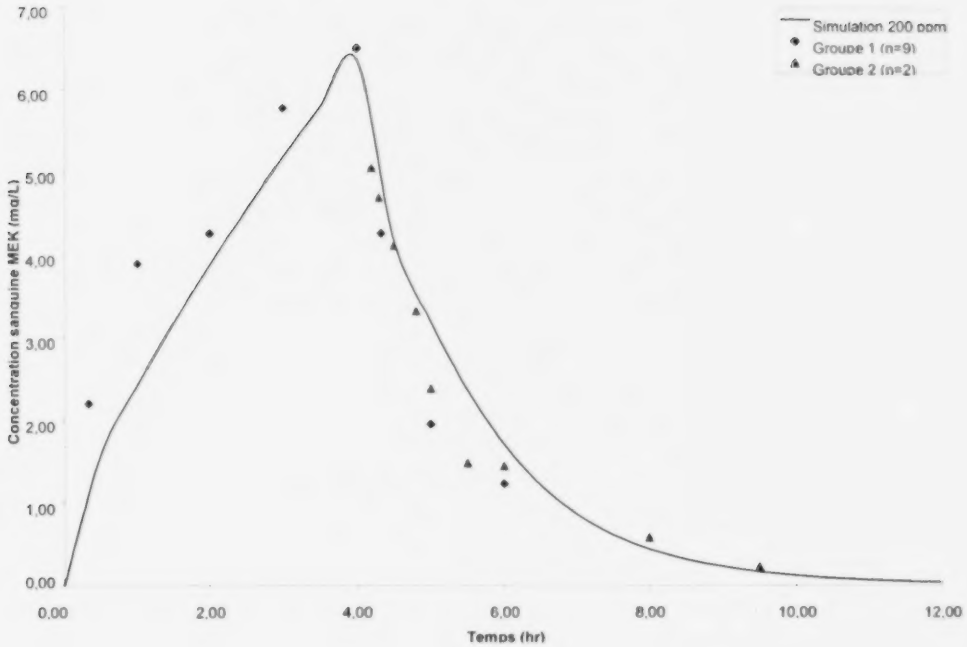


Figure 4 : Comparaison entre les prédictions obtenues avec le modèle TCBP (ligne) et les données expérimentales de Liira *et coll.*, 1988a (losanges et triangles), obtenues chez des volontaires humains au repos exposés durant une période de 4h, à une concentration de 200 ppm de MEC.

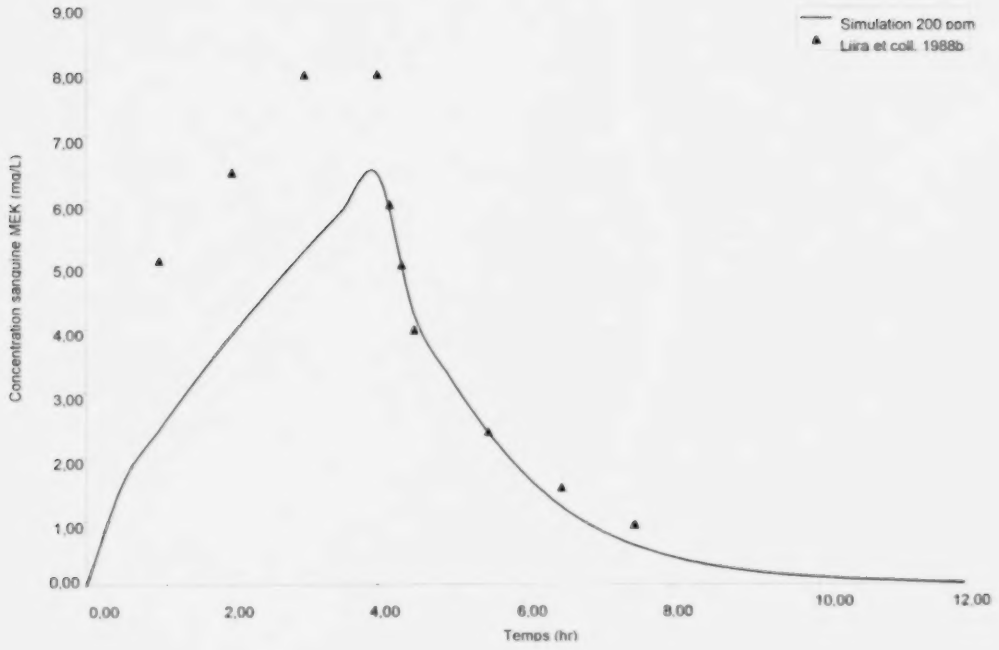


Figure 5 : Comparaison entre les prédictions obtenues avec le modèle TCBP (ligne) et les données expérimentales de Liira *et coll.*, 1988b (triangles), obtenues chez des volontaires humains au repos exposés durant une période de 4h, à une concentration de 200 ppm de MEC.

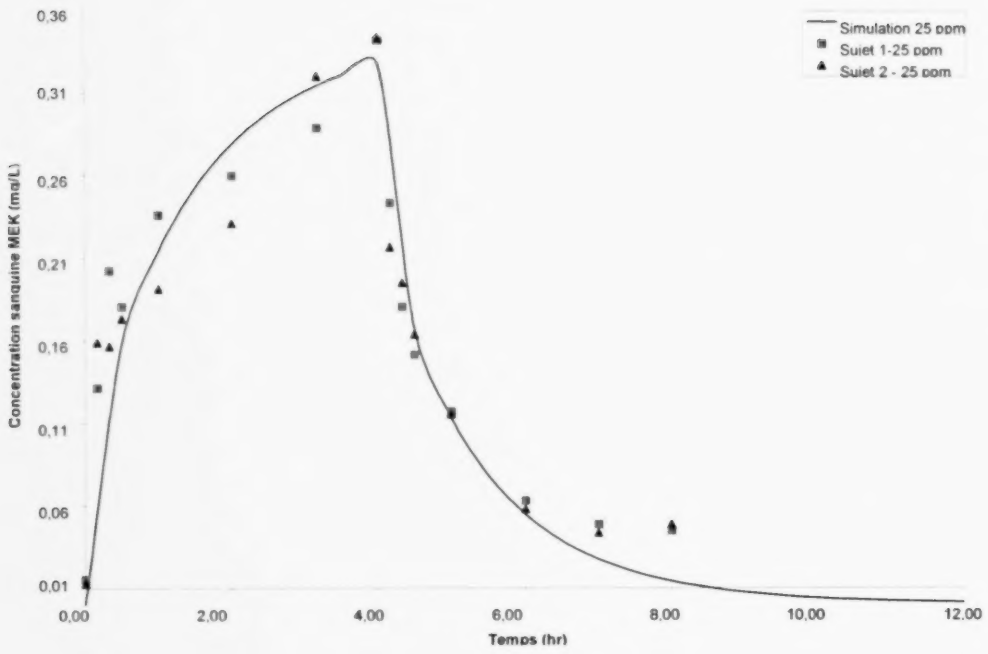


Figure 6 : Comparaison entre les prédictions obtenues avec le modèle TCBP (ligne) et les données expérimentales de Liira *et coll.*, 1990 (triangles et carrés), obtenues chez des volontaires humains au repos exposés durant une période de 4h, à une concentration de 25 ppm de MEC.

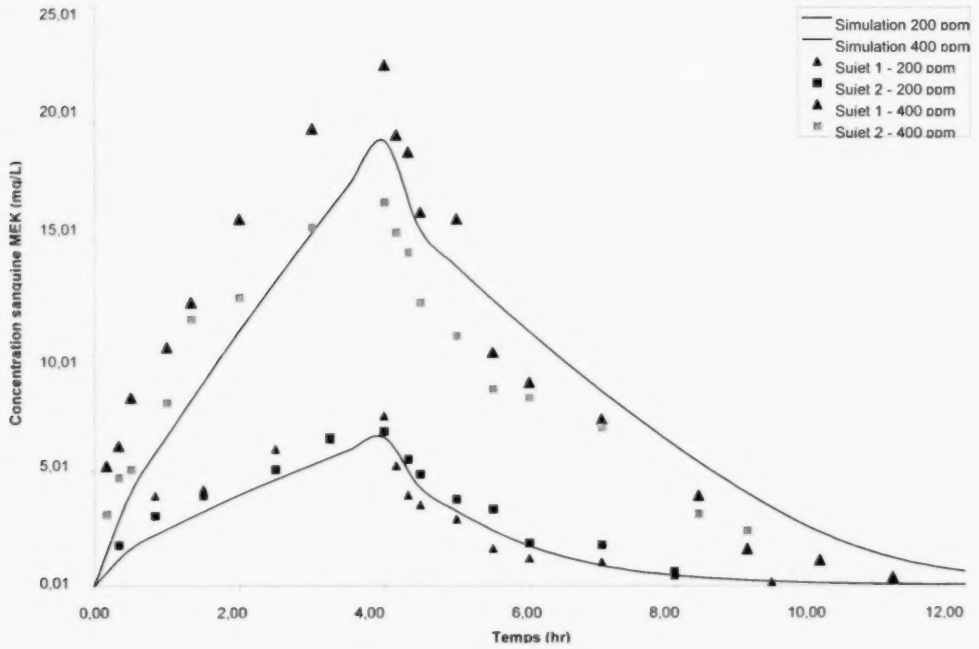


Figure 7 : Comparaison entre les prédictions obtenues avec le modèle TCBP (lignes) et les données expérimentales de Liira *et coll.*, 1990 (triangles et carrés), obtenues chez des volontaires humains au repos exposés durant une période de 4h, à une concentration de 200 ppm et de 400 ppm de MEC.

4.2.4 Valeurs prédites selon le modèle de la MEC

Le modèle permet d'obtenir, à la fin du dernier quart de travail de la semaine, une concentration urinaire de MEC de 86 µmol/L. Le tableau 14 présente les valeurs des IBE proposée pour la MEC et celle obtenue avec le modèle TCBP.

Tableau 14 : Valeurs d'IBE prédites par le modèle TCBP de la MEC

Paramètre biologique	**Moment du prélèvement**	**IBE Actuel**	**Modélisation TCBP**
Concentration urinaire MEC	Fin du quart de travail	10 µmol/L	86 µmol/L

4.3 Conclusion

Il nous est impossible de simuler la valeur de l'IBE avec les données et les paramètres présentement disponibles dans la littérature. Les paramètres d'excrétion urinaire de la MEC n'ont pu être obtenus de la littérature et les modèles TCBP présents dans la littérature ne décrivent pas l'excrétion urinaire de la MEC.

Le modèle développé pour la méthyléthylcétone décrit bien les concentrations sanguines au repos, donc l'absorption. Le modèle a été validé à partir des concentrations sanguines obtenues chez des volontaires exposés au repos durant 4 heures mais ces études n'ont pas mesuré l'excrétion urinaire de la MEC chez les volontaires. Les valeurs de MEC urinaire obtenues chez des travailleurs varient énormément dans la littérature (1,5 à 19,0 µmol/L pour une exposition à 50 ppm). De plus, toutes ces études ont été réalisées à des concentrations souvent plus élevées que la VEMP, et souvent en présence d'autres solvants, ce qui peut influencer le métabolisme et l'excrétion urinaire de la MEC.

De plus, il est à noter que le modèle développé dans cette étude prédit une concentration urinaire de 13 µmol/L lors d'une simulation de 24 h au repos. Chez un travailleur ayant une charge de travail de 50 watts, l'effet d'une augmentation des débits alvéolaire et cardiaque surestime donc la concentration sanguine et l'excrétion urinaire de la MEC et produit une valeur beaucoup plus élevée que l'IBE.

Des études sont nécessaires pour déterminer en laboratoire, les paramètres d'excrétion urinaire de la MEC et l'effet de la charge de travail.

5 MODÈLE TCBP DU TÉTRACHLOROÉTHYLÈNE

5.1 Indicateurs biologiques d'exposition

Selon le RSST (2001), la valeur d'exposition moyenne pondérée (VEMP) pour le tétrachloroéthylène (PCE) a été abaissée de 50 ppm à 25 ppm pour une exposition de 8 heures par jour, 5 jours par semaine. La mesure de la concentration sanguine de PCE est l'indicateur biologique d'exposition recommandé alors que la mesure de son métabolite principal, l'acide trichloroacétique (TCA) dans l'urine est un test semi-quantitatif du dépistage de l'exposition. Les valeurs de référence proposée pour ces paramètres apparaissent dans le tableau 15.

Tableau 15 : Paramètres de surveillance biologique pour le tétrachloroéthylène

Paramètres biologiques	**Moment du prélèvement**	**Valeur ***
Tétrachloroéthylène sanguin	Début du dernier quart de travail de la semaine	3 µmol/L
Acide trichloroacétique urinaire	Fin du dernier quart de travail de la semaine	21,5 µmol/L

* ACGIH, 2002.

5.2 Modèle TCBP du tétrachloroéthylène

5.2.1 Description du modèle TCBP

Le modèle issu du projet #097-099 a été utilisé pour le tétrachloroéthylène. Les paramètres métaboliques et physico-chimiques sont présentés au tableau 16.

Tableau 16 : Paramètres physiologiques, physico-chimiques et métaboliques et coefficients de variation utilisés dans les simulations Monte-Carlo dans le modèle TCBP pour le tétrachloroéthylène.

Paramètres	Valeur		Distr.[E]	CV (%)[F]
	Repos	50 W		
Poids corporel (kg)	**70**		**L**	**13**
Constantes physiologiques [A]				
Ventilation alvéolaire (L/hr/kg)	18,00	55,11	L	20
Débit cardiaque (L/hr/kg)	18,00	30,79	L	20
Débit sanguin aux tissus (fraction du débit cardiaque) [A]				
Foie	0,26	0,16	N	22
Gras	0,05	0,06	N	15
Tissus richement perfusés	0,44	0,27	N	20
Tissus faiblement perfusés	Différence			
Volumes (fraction du volume (total = 0,886)) [A]				
Foie	0,026		N	20
Gras	0,19		N	30
Tissus richement perfusés	0,05		N	20
Tissus faiblement perfusés	Difference			
Coefficients de partage [B]				
Sang: Air	14,0		L	10
Foie: Sang	54,0		L	10
Gras: Sang	1455,0		L	10
Tissus richement perfusés: Sang	54,0		L	10
Tissus faiblement perfusés: Sang	29,0		L	10
Constantes métaboliques				
Constante de premier ordre (KKF) ($h^{-1}/kg^{-0,3}$) [B]	0,1		L	10
Taux d'excrétion urinaire de TCA (Kamu) ($hr^{-1}/kg^{-0,3}$) [C]	0,63		L	30
Taux d'excrétion urinaire (KKUR) (ml/h/Kg) [D]	1,848		L	20

A. Tardif *et coll.* (1997), Thomas *et coll.* (1996). B. Jang et Droz, (1997) C. Optimisé à partir des résultats expérimentaux de Jang et Droz (1997). D. Laparé *et coll.* (1995) E. Portier et Kaplan (1989), type de distribution: L (Lognormale); N (Normale). F. Thomas *et coll.* (1996)

5.2.2 Valeurs prédites selon le modèle du tétracholoréthylène

Le modèle permet d'obtenir, au début du dernier quart de travail de la semaine, une concentration sanguine de tétrachloroéthylène de 2,0 µmol/L et une concentration urinaire de TCA de 35,6 µmol/L à la fin du dernier quart de travail de la semaine. Le tableau 17 présente les valeurs des IBE proposées et celles obtenues avec le modèle TCBP.

Tableau 17 : Valeurs d'IBE prédites par le modèle TCBP du tétrachloroéthylène

Paramètres biologiques	**Moment du prélèvement**	**IBE Actuels**	**Modélisation TCBP**
Concentration sanguine PCE	Fin du premier quart de travail de la semaine	-----	10,2 µmol/L
Concentration sanguine PCE	Début du dernier quart de travail de la semaine	3 µmol/L	2,0 µmol/L
Concentration urinaire TCA	Fin du dernier quart de travail de la semaine	21,5 µmol/L	35,6 µmol/L

5.3 Résultats

5.3.1 Analyse de sensibilité

Le tableau 18 et la figure 8 présentent les résultats de l'analyse de sensibilité, selon Evans et Andersen (1995), sur les paramètres du modèle. La concentration sanguine de PCE, au début du dernier quart de travail de la semaine, est principalement influencée par le coefficient de partage sang : air. Comme le montre la figure 8, les autres paramètres du modèle influencent peu la concentration sanguine du tétrachloroéthylène.

La concentration urinaire de TCA est, quant à elle, influencée par les paramètres suivants, par ordre décroissant :

1. la constante métabolique de premier ordre (Kkf);
2. la fraction du volume corporel accordé au foie;
3. le coefficient de partage foie : air ;
4. le taux d'excrétion urinaire;
5. la constante d'excrétion urinaire du TCA (Kamu).

Comme le TCA est un métabolite du tétrachloroéthylène, les paramètres métabolique et d'excrétion ont un impact important sur la concentration urinaire du TCA. Le volume du foie et le coefficient de partage foie : air influencent également la concentration urinaire du TCA.

Tableau 18 : Coefficients de sensibilité normalisés, pour plusieurs variables importantes, par rapport aux différents paramètres du modèle TCPB du tétrachloroéthylène, pour un homme en activité pour une période de 12 h (50W), suivie d'une période de repos de 12 h (Augmentation de + 10 % ou égale à l'écart type).

			Coefficient de sensibilité normalisé	
PARAMÈTRES	**Initial**	**Ajouté**	**Concentration sanguine de tétrachloroéthylène (CV) (µmol/L) T=96 hrs , jr#5**	**TCA (µmole/L) T=104 hr , jr#5**
Poids corporel (kg)	70,000	77,000	0,000	0,000
Débit cardiaque 50 Watts (L/hr/kg)	30,790	33,8690	0,386	0,153
Fraction du débit (Débit total=1,0) 50 Watts				
Gras	0,06	0,0660	0,885	-0,019
Foie	0,16	0,1760	-0,002	0,006
Richement perfusé	0,27	0,2970	-0,004	-0,001
Pauvrement perfusé	différence			
Fraction du volume (Volume total=0,886)				
Gras	0,19	0,2090	-0,433	-0,063
Foie	0,026	0,0286	-0,008	0,986
Richement perfusé	0,05	0,0550	0,002	-0,004
Pauvrement perfusé	différence			
Paramètres physico-chimiques du PCE (Jang et Droz 1997)				
Sang: air	14,0	15,40	1,902	-0,012
Foie:air	54,0	59,40	-0,007	0,982
Gras:air	1455,0	1600,50	-0,427	-0,083
Richement perfusé:air	54,0	59,40	0,004	-0,010
Pauvrement perfusé: air	29,0	31,90	0,027	-0,061
Biotransformation et excrétion TCA				
Constante de premier ordre (KKF) (hr^{-1},$kg^{-0,3}$)	0,13	0,1430	-0,009	0,992
Constante d'excrétion urinaire TCA (Kamu) (hr^{-1},$kg^{-0,3}$)	0,63	0,6930	0,000	0,344
Taux d'excrétion urinaire (KKUR) (ml/hr/kg)	1,848	2,0328	0,000	-0,911

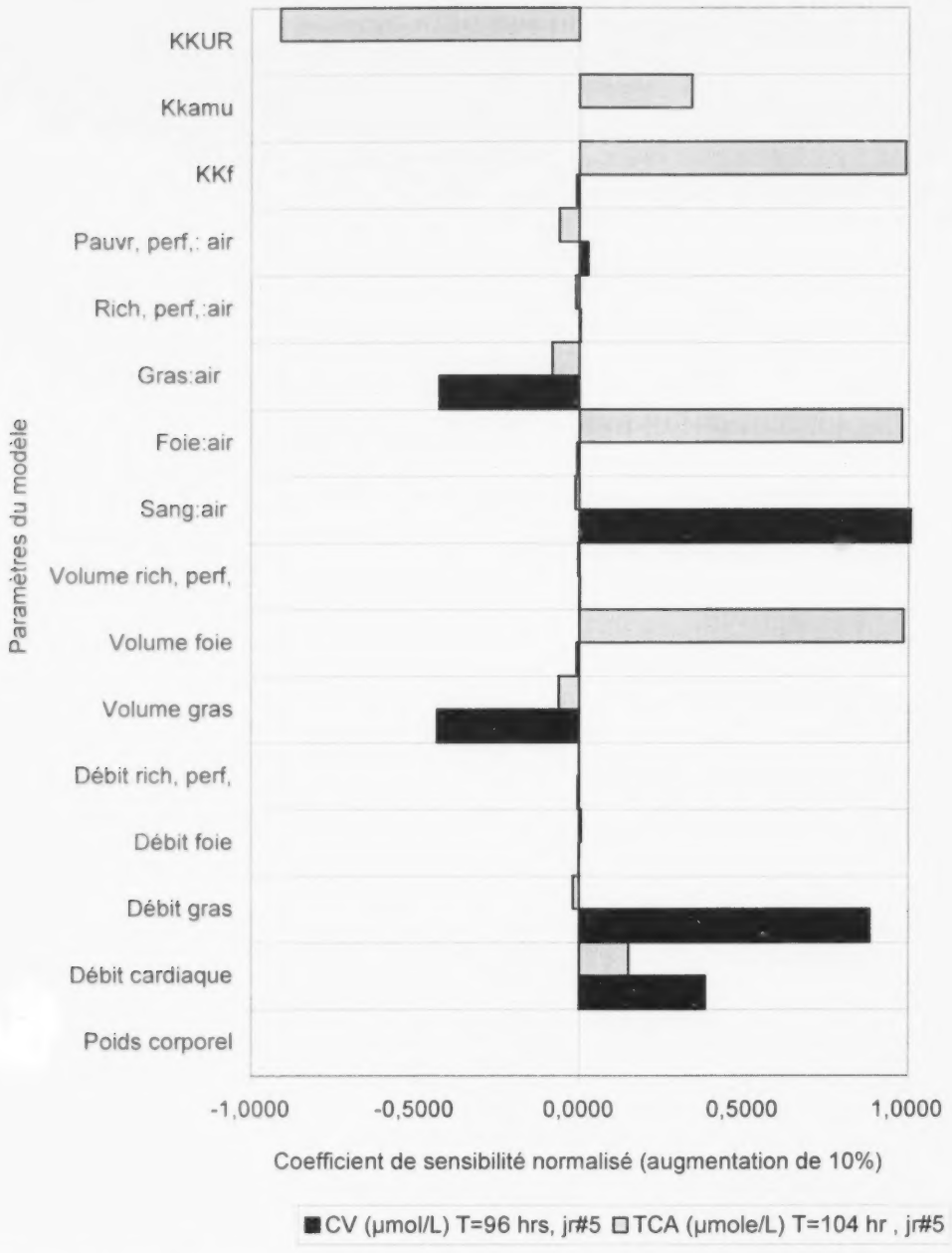


Figure 8 : Coefficients de sensibilité normalisés pour la concentration sanguine de tétrachloroéthylène, au début du dernier quart de travail, et pour la concentration urinaire de TCA, à la fin du quart de travail, pour les différents paramètres du modèle TCPB du tétrachloroéthylène. (Augmentation de 10 % ou égal à l'écart-type). (La signification des abréviations est présentée au Tableau 18).

5.3.2 Simulation Monte-Carlo

Les résultats des simulations Monte-Carlo obtenus après 1000 simulations sont présentés au tableau 19. Ces résultats démontrent que les concentrations sanguines de tétrachloroéthylène varient relativement peu d'un individu à l'autre, particulièrement pour une mesure effectuée à la fin du dernier quart de travail de la semaine. Ceci n'est pas surprenant puisque l'analyse de sensibilité a démontré que les différents paramètres du modèle influencent peu la concentration sanguine de tétrachloroéthylène. Les concentrations urinaires de TCA sont également peu variables, ce qui est probablement dû au faible taux de biotransformation du tétrachloroéthylène.

5.4 Conclusion

L'indice biologique d'exposition correspondant à la mesure sanguine de tétrachloroéthylène est fixé à 3 µmol/L alors que le modèle prédit plutôt une concentration de 2 µmol/L.

L'analyse de sensibilité a démontré que le coefficient de partage sang : air est le paramètre qui a le plus d'impact sur les 2 indicateurs étudiés alors qu'il n'a pas été mesuré mais uniquement estimé. Il serait important de mesurer ce paramètre de façon plus précise.

Les simulations Monte-Carlo ont démontré que la mesure de la concentration sanguine de tétrachloroéthylène et la mesure du TCA urinaire sont peu variables d'un individu à l'autre.

Finalement, l'indice de l'étendue de la variabilité n'a pu être appliqué aux deux indicateurs biologique d'exposition du tétrachloroéthylène puisque les valeurs d'IBE n'étaient pas incluses dans les intervalles de confiance (95%). Des travaux futurs devraient être effectués pour ajuster le modèle.

Tableau 19 : Statistiques portant sur les IBE du PCE pour une exposition à 25 ppm, durant 8 h par jour, 5 journées consécutives pour un homme en activité pour une période de 12 h (50W), suivie d'une période de repos de 12 h (n=1000 simulations).

Indicateurs biologiques	**Conc sanguine [2] PCE (µmol/L) Fin exposition Jr#1, T=8 h**	**Conc sanguine [3] PCE (µmol/L) Début exposition Jr#5, T=96 h**	**TCA (µmol/L)[2] Fin d'exposition Jr#5, T = 102-104 h**
IBE actuels	---	3	21,5
Valeur initiale de la variable	10,2	2,0	35,6
Moyenne arithmétique ou géométrique[1]	10,1	2,0	36,1
Limites inf. et sup. 95%	8,6-11,8	1,0-2,9	23,3-55,7
Indice de l'étendue de la variabilité	1,36	2,83	2,39

Selon la distribution obtenue, Calcul de la moyenne arithmétique ou géométrique.
Moyenne géométrique
Moyenne arithmétique

6 MODÈLE À BASE COMPARTIMENTALE DE L'ARSENIC

6.1 Indicateur biologique d'exposition

Selon le RSST (2001), la valeur d'exposition moyenne pondérée (VEMP) pour l'arsenic est de 0,1 mg/m^3. La surveillance biologique de l'exposition à l'arsenic est basée sur la mesure de la concentration urinaire d'arsenic et de ses métabolites, à la fin du dernier quart de travail de la semaine. La valeur de référence proposée apparaît au tableau 20. Cette valeur correspond à un niveau d'exposition inférieur aux normes dans le but de prévenir les effets sur la santé.

Tableau 20 : Paramètres de surveillance biologique pour l'arsenic

Paramètre biologique	Moment du prélèvement	Valeur *
Arsenic urinaire + métabolites	Fin du dernier quart de travail de la semaine	465 nmol/L

* ACGIH, 2003.

6.2 Modèle de l'arsenic

6.2.1 Description du modèle

Le modèle issu du projet #097-099 a été utilisé pour l'arsenic. Le modèle de l'arsenic est un modèle à base compartimentale composé d'un compartiment représentant le corps entier (total body water) ainsi que de 2 compartiments de métabolites : acide méthylarsonique (MMA) et acide diméthylarsonique (DMA). Une voie d'excrétion urinaire de l'arsenic et de ses métabolites est disponible pour chaque compartiment. Un taux de déposition a cependant été ajouté au modèle. Ce taux de déposition est d'une valeur de 45% (poussières). Puisque l'arsenic s'accumule, une exposition de quelques semaines est nécessaire pour atteindre l'équilibre. Il est à noter que la concentration d'exposition utilisée dans le modèle correspond à la TLV de l'ACGIH (0,01 mg/m^3) et non à la norme québécoise (0,1 mg/m^3). Les paramètres métaboliques et physico-chimiques sont présentés au tableau 21.

6.2.2 Valeurs prédites selon le modèle de l'arsenic

L'indicateur biologique d'exposition pour l'arsenic urinaire et ses métabolites (MMA et DMA) est fixé à 465 nmol/L pour un prélèvement effectué à la fin du dernier quart de travail de la semaine alors que le modèle permet de simuler une concentration de 381 nmol/L (Tableau 22).

Tableau 21 : Paramètres et coefficients de variation utilisés dans les simulations Monte-Carlo dans le modèle de l'arsenic.

Paramètres	Valeur		Distr. [D]	CV (%) [E]
	Repos	50 W		
Poids corporel (kg)	**70**		**L**	**13**
Constantes physiologiques [A]				
Ventilation alvéolaire (L/hr/kg)	18,00	55,11	L	20
Débit cardiaque (L/hr/kg)	18,00	30,79	L	20
Débit sanguin aux tissus (fraction du débit cardiaque) [A]				
Foie	0,26	0,16	N	20
Volumes (fraction du poids corporel) [A]				
Total body water	0,886			
Coefficients d'affinité et de perméabilité [B]				
Coefficient de partition Total body water : sang	45		L	10
Coefficient de partition Total body water : sang pour le MMA	8,6		L	10
Coefficient de partition Total body water : sang pour le DMA	6,7		L	10
Coefficient de perméabilité du foie pour l'arsenic	0,006		L	10
Coefficient de perméabilité du foie pour le MMA	0,02		L	10
Constantes métaboliques				
Vélocité maximale (Vmax) Arsenic (mg/h/kg) [B]	0,00463		L	50
Constante de Michaëlis (Km) Arsenic (mg/L) [B]	0,15		L	20
Vélocité maximale (Vmax) MMA (mg/h/kg) [B]	0,00579		L	50
Constante de Michaëlis (Km) MMA (mg/L) [B]	0,5		L	20
Constante d'excrétion urin. de l'arsenic ($hr^{-1}/kg^{-0.3}$) [B]	24,0		L	30
Taux d'excrétion urinaire (ml/h/Kg) [C]	1,848		L	20

A. Tardif *et coll.* (1997), Thomas *et coll.* (1996). B. Mann *et coll.*, (1996). C.. Laparé *et coll.* (1995) D. Portier et Kaplan (1989), type de distribution: L (Lognormale); N (Normale). E. Thomas *et coll.* (1996)

Tableau 22 : Valeurs d'IBE prédites par le modèle à base compartimentale de l'arsenic

Paramètre biologique	Moment du prélèvement	IBE Actuels	Modélisation TCBP
Concentration urinaire Arsenic + métabolites	Fin du dernier quart de travail de la semaine	465 nmol/L	381 nmol/L

6.3 Résultats

6.3.1 Analyse de sensibilité

Une analyse de sensibilité a été effectuée afin d'identifier les paramètres du modèle qui peuvent influencer la concentration urinaire d'arsenic et de ses métabolites. Les résultats de l'analyse de sensibilité, selon Evans et Andersen (1995), sont présentés au tableau 23 et à la figure 9. La concentration urinaire d'arsenic (arsenic + métabolites) à la fin du dernier quart de travail de la semaine est influencée par les paramètres suivants, en ordre décroissant :

1. Le taux d'excrétion urinaire;
2. Les débits cardiaque et alvéolaire;
3. La constante d'excrétion urinaire de l'arsenic;
4. Le poids corporel.

6.3.2 Simulation Monte-Carlo

Les résultats des simulations Monte-Carlo obtenus après 1000 simulations, lorsqu'il y a variation de tous les paramètres du modèle, sont présentés au tableau 24. Ces résultats montrent que les concentrations urinaires d'arsenic et de ses métabolites varient relativement peu d'un individu à l'autre (IEV = 3,7). En effet, comme l'a démontré l'analyse de sensibilité, la plupart des paramètres du modèle n'ont pas une grande influence sur les concentrations urinaire d'arsenic. Il n'est donc pas surprenant d'obtenir une faible variabilité pour cet indicateur d'exposition.

6.4 Conclusion

La valeur de l'IBE pour l'arsenic est de 465 nmol/L et correspond à un niveau d'exposition de 0,01 mg/m^3 soit la même valeur que pour les simulations. L'analyse de sensibilité a démontré qu'une augmentation des débits cardiaque et alvéolaire, donc de la charge de travail, aurait un impact sur la valeur de l'IBE. Les simulations Monte-Carlo ont démontré que la mesure de la concentration urinaire d'arsenic (arsenic + métabolites) est peu variable d'un individu à l'autre.

Tableau 23 : Coefficients de sensibilité normalisés, pour plusieurs variables importantes, par rapport à l'excrétion urinaire de l'arsenic dans le modèle à base compartimentale de l'arsenic, pour un homme en activité pour une période de 12 h (50W), suivie d'une période de repos de 12 h (Augmentation de + 10 % ou égale à l'écart type).

			Coefficient de sensibilité normalisé Arsenic urinaire (nmole/L)
PARAMÈTRES	**Initial**	**Ajouté**	**T=8 hr , jr#5, steady-state**
Poids corporel (kg)	70,000	77,000	-0,3169
Débit cardiaque 50 Watts (L/hr/kg)	30,790	33,8690	1,0004
Fraction du débit (Débit total=1,0) 50 Watts			
Foie	0,16	0,1760	0,0004
Fraction du volume (Volume total=0,886)			
Total body water	0,886		
Paramètres physico-chimiques de l'arsenic			
Coeff. de partition TBW : sang	45	49,50	-0,0805
Coeff. de partition TBW : sang pour MMA	8,6	9,46	-0,0719
Coeff. de partition TBW : sang pour DMA	6,7	7,37	-0,0603
Coeff. perméabilité foie Arsenic	0,0060	0,0066	-0,0509
Coeff. perméabilité foie MMA	0,0200	0,0220	-0,0100
Paramètres métaboliques			
Vélocité maximale (KVmax) (mg/hr/kg) Arsenic	0,00463	0,00509	0,0461
Constante de Michaëlis (Km) (mg/L) Arsenic	0,15	0,16500	-0,0505
Vélocité maximale (KVmax) (mg/hr/kg) MMA	0,00579	0,00637	0,0101
Constante de Michaëlis (Km) (mg/L) MMA	0,5	0,55000	-0,0100
Paramètres excrétion Arsenic			
Cste excrétion urinaire Arsenic (hr-1/kg**-0,3)	24	26,4000	-0,6036
Taux d'excrétion urinaire (ml/hr/kg)	1,848	2,0328	-1,4578

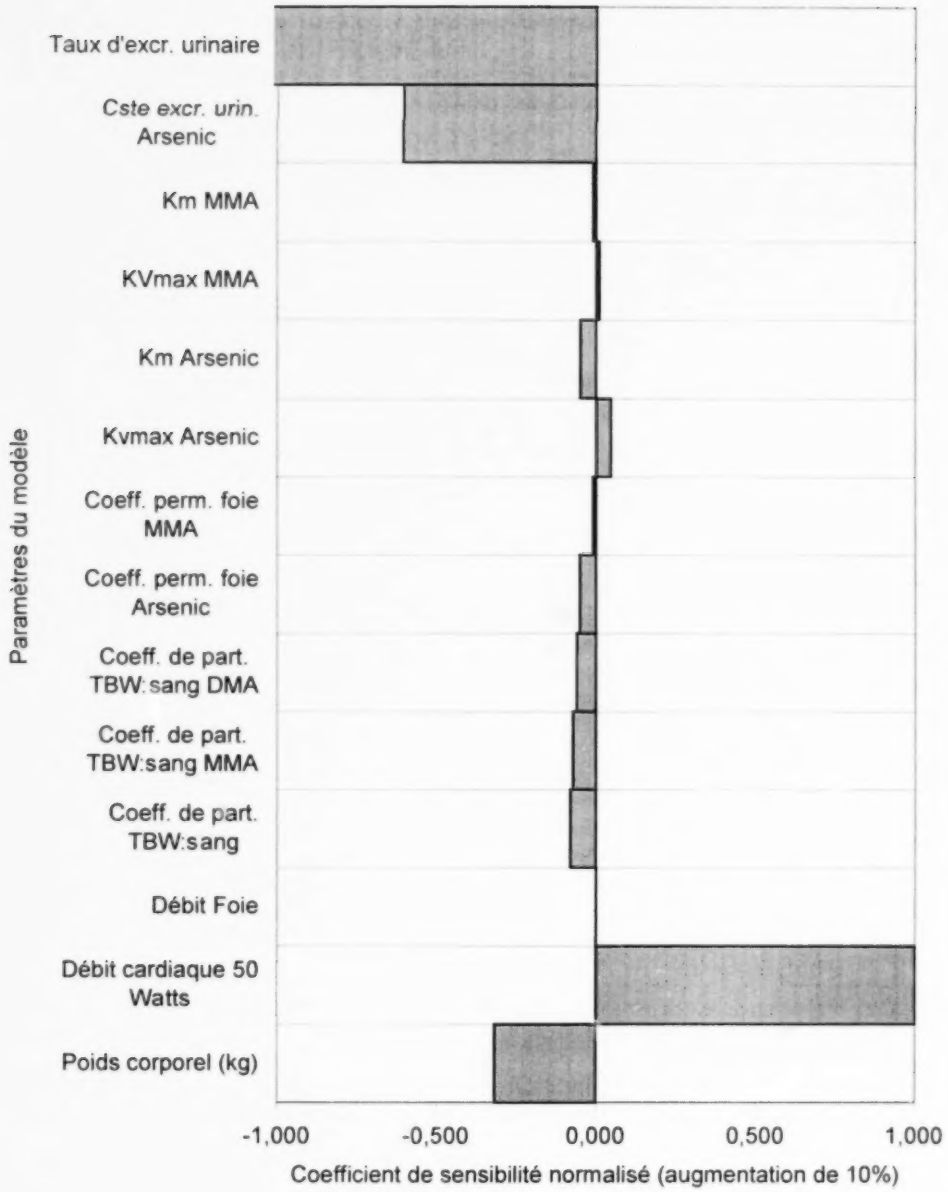


Figure 9 : Coefficients de sensibilité normalisés pour la concentration urinaire d'arsenic à la fin du dernier quart de travail, pour les différents paramètres du modèle à base compartimentale de l'arsenic. (Augmentation de 10 % ou égal à l'écart-type). (La signification des abréviations est présentée au Tableau 23).

Tableau 24 : Statistiques portant sur l'IBE de l'arsenic pour une exposition à 0.01 mg/m3, durant 8 h par jour, 5 journées consécutives pour un homme en activité pour une période de 12 h (50W), suivie d'une période de repos de 12 h (n=1000 simulations).

Indicateurs biologiques	**Concentration urinaire Arsenic (nmole/L)** **Fin exposition** **Steady-state, Jr#5, T = 102-104 h**
IBE actuels	465
Valeur initiale de la variable	381
Moyenne géométrique	364
Limites inf. et sup. 95%	190-699
Indice de l'étendue de la variabilité	3,69
Étendue de la variabilité appliquée à l'IBE	232-853

7 MODÈLE À BASE COMPARTIMENTALE DU COBALT

7.1 Indicateur biologique d'exposition

La valeur d'exposition moyenne pondérée pour le cobalt est de 0,02 mg/m^3 selon le RSST (2001). La surveillance biologique est basée sur les mesures des concentrations sanguine et urinaire de cobalt à la fin du dernier quart de travail de la semaine. Le tableau 25 présente les valeurs des indicateurs biologiques d'exposition.

Tableau 25 : Paramètres de surveillance biologique pour le cobalt

Paramètres biologiques	Moment du prélèvement	Valeur *
Cobalt sanguin	Fin du dernier quart de travail de la semaine	17 nmol/L
Cobalt urinaire	Fin du dernier quart de travail de la semaine	255 nmol/L

*ACGIH, 2003.

7.2 Modèle compartimental du cobalt

7.2.1 Description du modèle

Le modèle compartimental du cobalt est composé de deux compartiments. Le compartiment central représente le Total Body Water et le compartiment périphérique représente les tissus richement perfusés où le cobalt s'accumule. L'excrétion urinaire du cobalt se fait par le compartiment central. La concentration d'exposition est de 0,02 mg/m^3 alors que le taux de déposition est fixé à 30% puisque c'est un mélange de fumées et de poussières. Les paramètres du modèle sont présentés au tableau 26.

7.2.2 Valeurs prédites selon le modèle du cobalt

Le modèle permet d'obtenir une valeur d'indice biologique d'exposition dans le sang de 11,4 nmol/L et une valeur de concentration urinaire de cobalt de 166,5 nmol/L à la fin du dernier quart de travail de la semaine. Le tableau 27 présente les valeurs des IBE proposées et celles obtenues avec le modèle TCBP.

Tableau 26 : Paramètres et coefficients de variation utilisés dans les simulations Monte-Carlo dans le modèle du cobalt.

Paramètres	Valeur		Distr. [F]	CV (%)[G]
	Repos	50 W		
Poids corporel (kg)	**70**		**L**	**13**
Constantes physiologiques [A]				
Ventilation alvéolaire (L/hr/kg)	18,00	55,11	L	20
Débit cardiaque (L/hr/kg)	18,00	30,79	L	20
Débit sanguin aux tissus (fraction du débit cardiaque) [A]				
Tissus richement perfusés	0,70	0,43	N	20
Volumes (fraction du poids corporel)[A]				
Tissus richement perfusés	0,076		N	20
Tissus faiblement perfusés	0,62-RP			
Coefficients d'affinité et de perméabilité				
Coefficient d'affinité Total body water : sang [B]	2		L	10
Coefficient d'affinité tissus richement perf. : sang [C]	2000000		L	10
Coefficient de perméabilité tissus richement perf. [B]	65		L	10
Constantes métaboliques				
Constante d'excrétion urinaire du cobalt ($hr^{-1}/kg^{-0,3}$) [D]	0,03444		L	30
Taux d'excrétion urinaire (ml/h/Kg) [E]	1,848		L	20

A. Tardif *et coll.* (1997), Thomas *et coll.* (1996). B. déterminé selon les hypothèses suivantes 1) la demi-vie du transfert entre le compartiment central et le compartiment périphérique est de 12 heures et 2) la concentration sanguine du cobalt à l'état d'équilibre est de l'ordre de 40 nmol/L (Truchon, 1999) C. déterminé selon l'hypothèse que la demi-vie du cobalt dans les tissus richement perfusés est de 2 ans (Truchon, 1999) D. déterminé selon l'hypothèse que la demi-vie du cobalt urinaire est de 3 jours E. Laparé *et coll.* (1995) F. Portier et Kaplan (1989), type de distribution: L (Lognormale); N (Normale). G. Thomas *et coll* .(1996).

Tableau 27 : Valeurs d'IBE prédites par le modèle à base compartimentale du cobalt

Paramètres biologiques	Moment du prélèvement	IBE Actuels	Modélisation TCBP
Concentration sanguine cobalt	Fin du dernier quart de travail de la semaine	17 nmol/L	11 nmol/L
Concentration urinaire cobalt	Fin du dernier quart de travail de la semaine	255 nmol/L	166 nmol/L

Les valeurs simulées par le modèle sont inférieures à la valeur de l'IBE.

7.3 Résultats

7.3.1 Analyse de sensibilité

Les résultats de l'analyse de sensibilité, selon Evans et Andersen (1995), (Tableau 28 et Figure 10) ont démontré que les paramètres qui sont les plus susceptibles d'exercer un impact sur la concentration sanguine de cobalt sont, en ordre décroissant :

Le coefficient de perméabilité pour les tissus richement perfusés;
La fraction du débit alloué aux tissus richement perfusés;
Le coefficient d'affinité Total body water : sang;
Les débits cardiaque et alvéolaire.

Le coefficient de perméabilité pour les tissus richement perfusés est le paramètre qui a le plus d'impact sur la concentration sanguine de cobalt. En effet, les tissus richement perfusés représentent le site principal d'accumulation du cobalt et contrôlent en majeure partie la distribution de ce composé.

Les paramètres qui ont un impact sur la concentration urinaire de cobalt sont, en ordre décroissant :

Le taux d'excrétion urinaire;
La constante d'excrétion urinaire du cobalt;
Le coefficient d'affinité Total body water : sang et le coefficient de perméabilité des tissus richement perfusés;
Idem à 3;
La fraction du débit sanguin allouée aux tissus richement perfusés.

7.3.2 Simulation Monte-Carlo

Les résultats des simulations Monte-Carlo obtenus après 1000 simulations sont présentés au tableau 29. Ces résultats démontrent que les concentrations sanguines de cobalt varient relativement peu d'un individu à l'autre, pour une mesure effectuée à la fin du quart de travail (IEV = 1,95). Les concentrations urinaires de cobalt sont également peu variables pour un prélèvement effectué à la fin du quart de travail (IEV = 3,78).

7.4 Conclusion

Le modèle à base compartimentale pour le cobalt sous-estime légèrement les concentrations sanguine et urinaire de cobalt. L'analyse de sensibilité a démontré que les paramètres reliés aux tissus richement perfusés ont le plus d'impact sur la concentration sanguine de cobalt alors que les paramètres d'excrétion ont évidemment un effet important sur la concentration urinaire de cobalt. Les simulations Monte-Carlo ont démontré que les 2 indicateurs étudiés varient relativement peu d'un individu à l'autre.

Tableau 28 : Coefficients de sensibilité normalisés, pour plusieurs variables importantes, par rapport aux différents paramètres du modèle compartimental du cobalt, pour un homme en activité pour une période de 12 h (50W), suivie d'une période de repos de 12 h (Augmentation de + 10 % ou égale à l'écart type).

			Coefficient de sensibilité normalisé	
PARAMÈTRES	**Initial**	**Ajouté**	**Cobalt sanguin (nmole/L)T =8 hr**	**Cobalt urinaire (nmole/L) T= 8 hr**
Poids corporel (kg)	70,000	77,000	-0,0263	-0,2003
Débit cardiaque 50 Watts (L/hr/kg)	30,790	33,8690	0,2170	0,4099
Fraction du débit (Débit total=1,0) 50 Watts				
Richement perfusé	0,43	0,4730	-0,7118	-0,5364
Fraction du volume (Volume total=0,886)				
Richement perfusé	0,076	0,0836	0,0313	-0,0825
Total body water	0,62-KVR			
Paramètres physico-chimiques du Cobalt				
Coeff. d'affinité TBW sang	2	2,20	-0,2274	0,5716
Coeff. perméabilité Tissus rich. perf.	65	71,50	0,7498	0,5716
Coeff. d'affinité Tissus rich. perf. sang	2000000, 0	2200000, 0	-0,0013	-0,0010
Paramètres excrétion Cobalt				
Constante excrétion urinaire Cobalt (hr-1/kg-0,3)	0,03444	0,0379	-0,1417	0,8858
Taux d'excrétion urinaire (ml/hr/kg)	1,848	2,0328	0,0000	-0,9091

Tableau 29 : Statistiques portant sur les IBE du cobalt pour une exposition à 0.02 mg/m^3, durant 8 h par jour, 5 journées consécutives pour un homme en activité pour une période de 12 h (50W), suivie d'une période de repos de 12 h (n=1000 simulations).

Indicateurs biologiques	**Conc sanguine Cobalt (nmole/L) Fin exposition Jr#5, T = 102-104 h**	**Conc urinaire Cobalt (nmole/L) Fin exposition Jr#5, T = 102-104 h**
IBE actuels	17	255
Valeur initiale de la variable	11	166
Moyenne géométrique	14	156
Limites inf. et sup. 95%	10-20	80-304
Indice de l'étendue de la variabilité	1,95	3,78
Étendue de la variabilité appliquée à l'IBE	15-31	124-466

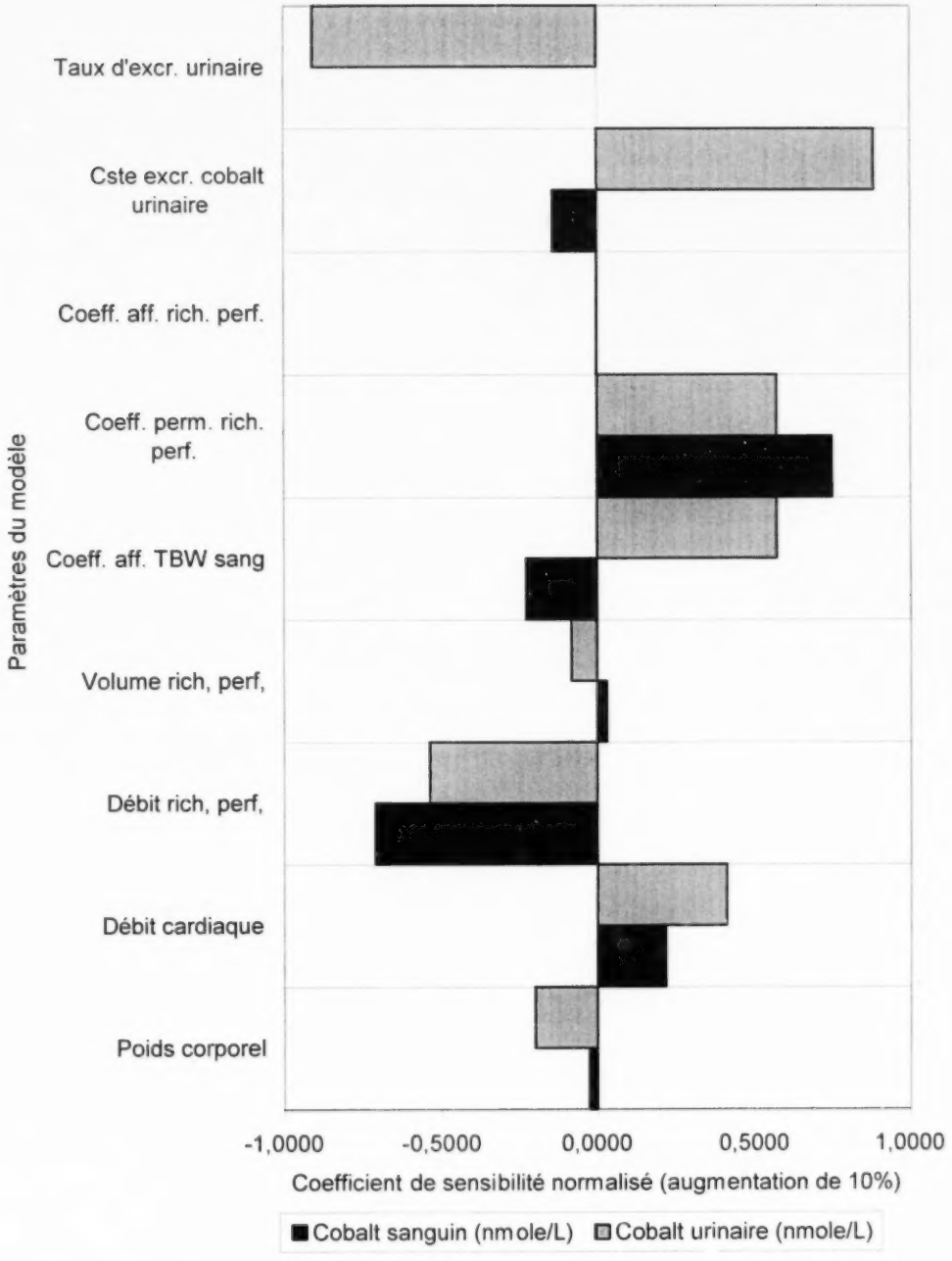


Figure 10 : Coefficients de sensibilité normalisés pour les concentrations sanguine et urinaire de cobalt, à la fin du quart de travail, pour les différents paramètres du modèle compartimental du cobalt. (Augmentation de 10 % ou égal à l'écart-type). (La signification des abréviations est présentée au Tableau 28).

8 CONCLUSION

L'approche utilisée a permis de prédire les paramètres physiologiques, physico-chimiques et métaboliques ayant le plus d'impact sur les IBE des substances étudiées et a également permis de quantifier la variabilité biologique associée à ces IBE.

Les données de variabilité des modèles de l'arsenic, du cobalt, du tétrachloroéthylène développés dans le projet #097-099 ainsi que celui du n-hexane développé dans le projet #099-171 (caractérisation de la relation « Exposition - Indicateur biologique d'exposition» pour le n-hexane) ont été mises à jour. Le modèle développé pour le benzène a permis de simuler adéquatement l'IBE et de quantifier la variabilité biologique entourant l'IBE.

Le modèle développé pour la MEC n'a pas été en mesure de simuler la valeur de l'IBE alors que pour le vanadium, aucun paramètre n'a été trouvé dans la littérature pour développer ou valider un modèle. Les données présentement disponibles dans la littérature ne permettent pas de quantifier la variabilité biologique de ces 2 substances et de nouvelles recherches sont nécessaires.

9 RÉFÉRENCES

ACGIH. Treshold Limit Values and Biological Exposure Indices. Cincinnati, Ohio, 2001.

ACGIH. Treshold Limit Values and Biological Exposure Indices. Cincinnati, Ohio, 2002.

ACGIH. Treshold Limit Values and Biological Exposure Indices. Cincinnati, Ohio, 2003.

Ali, N., Tardif, R. Toxicokinetic modeling of the combined exposure to toluene and n-hexane in rats and humans. J. Occup. health, 1999; 41: 95-103.

Cardona, A., Marhuenda, D., Prieto, M.J., Marti, J., Periago, J.F., Sanchez, J.M. Behaviour of urinary 2,5-hexanedione in occupational co-exposure to n-hexane and acetone. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 1996; 68(2):88-93.

Evans M.V. and Andersen M.E.. Sentivity analysis and the design of gas uptake inhalation studies. Inhalation Toxicology, 1995; 7:1075-1094.

Fiserova-Bergerova V. and Diaz M.L. Determination and prediction of Tissue-Gas partition coefficients. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 1986; 58:75-87.

Fisher, J., Mahle, D., Bankston, L., Greene, R., Gearhart, J. Lactational transfer of volatile chemicals in breast milk. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 1997; 58(6):425-31.

Gargas, M.L., Burgess, R.J., Voisard, D.E., Cason, G.H., Andersen, M.E. Partition coefficients of low-molecular-weight volatile chemicals in various liquids and tissues. Toxicol. Appl. Pharmacol., 1989; 15;98(1):87-99.

Ghittori, S., Imbriani, M., Pezzagno, G., Capodaglio, E. The urinary concentration of solvents as a biological indicator of exposure: proposal for the biological equivalent exposure limit for nine solvents. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 1987; 48(9):786-90.

Hamelin, G., Truchon, G. et Tardif, R. Étude des facteurs environnementaux et physiologiques contribuant à la variabilité biologique: caractérisation de la relation « Exposition - Indicateur biologique d'exposition » pour le n-hexane. Rapport R-369, IRSST; 2004.

Imbriani, M,, Ghittori, S., Pezzagno, G., Capodaglio, E. Methyl ethyl ketone (MEK) in urine as biological index of exposure. G. Ital. Med. Lav., 1989; 11(6):255-61.

Jang, J.Y,, Droz, P.O. Ethnic differences in biological monitoring of several organic solvents. II. A simulation study with a physiologically based pharmacokinetic model. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 1997; 70(1):41-50.

Jang, J.Y., Kang, S.K., Chung, H.K. Biological exposure indices of organic solvents for Korean workers. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 1993; 65 (1 Suppl):S219-22.
Johnson, E.S., Lucier, G. Perspectives on risk assessment impact of recent reports on benzene. Am. J. Ind. Med., 1992; 21(5):749-57.

Kumagai S. and Matsunaga I. Physiologically based pharmacokinetic model for acetone. Occup. Environ. Med., 1995; 52(5):344-52.

Laparé S., Tardif R. and Brodeur J. Effect of various exposure scenarios on the biological monitoring of organic solvents in alveolar air II. 1-1-1-trichloroethane and trichloroethylene. Int. Arch. Occup. Env. Health, 1995; 67 :375-394.

Lauwerys, R.R. et Hoet, P. Industrial Chemical Exposure, 2nd edition, Lewis, London, 1993.

Liira, J., Riihimaki, V., Pfaffli, P. Kinetics of methyl ethyl ketone in man: absorption, distribution and elimination in inhalation exposure. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 1988a; 60(3):195-200.

Liira, J., Riihimaki, V., Engstrom, K., Pfaffli, P. Coexposure of man to m-xylene and methyl ethyl ketone. Kinetics and metabolism. Scand. J. Work. Environ. Health, 1988b; 14(5):322-7.

Liira, J., Johanson, G., Riihimaki, V. Dose-dependent kinetics of inhaled methylethylketone in man. Toxicol. Lett., 1990; 50(2-3):195-201.

Mann, S., Droz, P.O., Vahter, M. A physiologically based pharmacokinetic model for arsenic exposure. II. Validation and application in humans. Toxicol. Appl. Pharmacol., 1996; 140(2):471-86.

Miyasaka, M., Kumai, M., Koizumi, A., Watanabe, T., Kurasako, K., Sato, K., Ikeda, M. Biological monitoring of occupational exposure to methyl ethyl ketone by means of urinalysis for methyl ethyl ketone itself. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 1982; 50(2):131-7.

Nomiyama, K. et Nomiyama, H. Respiratory elimination of organic solvents in man. Benzene, toluene, n-hexane, trichloroethylene, acetone, ethyl acetate and ethyl alcohol. Int. Arch. Arbeitsmed., 1974a; 32(1):85-91.

Nomiyama, K., Nomiyama, H. Respiratory retention, uptake and excretion of organic solvents in man. Int. Arch. Arbeitsmed., 1974b; 32(1):75-83.

Ong, C.N., Sia, G.L., Ong, H.Y., Phoon, W.H., Tan, K.T. Biological monitoring of occupational exposure to methyl ethyl ketone. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 1991; 63(5):319-24.

Perbellini, L., Brugnone, F., Caretta, D., Maranelli, G. Partition coefficients of some industrial aliphatic hydrocarbons (C5-C7) in blood and human tissues. Br. J. Ind. Med., 1985; 42(3):162-7.

Perbellini, L., Brugnone, F., Mozzo, P., Cocheo, V., Caretta, D. Methyl ethyl ketone exposure in industrial workers. Uptake and kinetics. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 1984; 54(1):73-81.

Portier C.J. and Kaplan N.L. Variability of safe dose estimates when using complicated models of the carcinogenic process. A case study: methylene chloride. Fund. Appl.Toxicol., 1989; 13(3):533-544.

Rothman, N., Bechtold, W.E., Yin, S.N., Dosemeci, M., Li, G.L., Wang, Y.Z., Griffith, W.C., Smith, M.T., Hayes, R.B. Urinary excretion of phenol, catechol, hydroquinone, and muconic acid by workers occupationally exposed to benzene. Occup. Environ. Med., 1998; 55(10):705-11.

RSST. Règlement sur la Santé et la Sécurité du Travail. Décret 885-2001. Editeur officiel du Québec, 2001.

Sato, A., Nakajima, T., Fujiwara, Y., et Murayama, N. Kinetic studies on sex difference in susceptibility to chronic benzene intoxication-with special reference to body fat content. Br. J. Ind. Med., 1975; 32(4):321-328.

Sato, A., Nakajima, T. Dose-dependent metabolic interaction between benzene and toluene in vivo and in vitro. Toxicol. Appl. Pharmacol., 1979; 48(2):249-56.

Sherwood, R.J. Comparative methods of biological monitoring of benzene exposures [One man's elimination of benzene (C_6H_6)]. In Proceedings of the 3rd Annual Conference on Environmental Toxicology. October 25,26, and 27. Wright-Patterson Air Force Base, Ohio. 1972.

Tardif R., Charest-Tardif G., Brodeur J. and Krishnan K. Physiologically based pharmacokinetic modeling of a ternary mixture alkyl benzenes in rats and humans. Toxicol. Appl. Pharmacol., 1997; 144(1):120-134.

Thomas R.S., Bigelow P. L., Keefe T. J. and Yang R. S. Variability in biological exposure indices using physiologically based pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulation. Am. Ind. Hyg. Ass. J., 1996; 57(1):23-32.

Thrall, K.D., Gies, R.A., Muniz, J., Woodstock, A.D., Higgins, G. Route-of-entry and brain tissue partition coefficients for common superfund contaminants. J. Toxicol. Environ. Health A, 2002a; 65(24):2075-86.

Thrall, K.D., Soelberg, J.J., Weitz, K.K., Woodstock, A.D. Development of a physiologically based pharmacokinetic model for methyl ethyl ketone in F344 rats. J. Toxicol. Environ. Health A, 2002b; 65(13):881-96.

Travis, C.C., Quillen, J.L., Arms, A.D. Pharmacokinetics of benzene. Toxicol. Appl. Pharmacol., 1990; 102(3):400-20.

Truchon Ginette. Guide de surveillance biologique. Prélèvement et interprétation des résultats. 5e édition, 1999; IRSST.

Truchon, G., Tardif, R., Droz, P.O., Charest-Tardif, G., Pierrehumbert, P. et Drolet, D. Quantification de la variabilité biologique à l'aide de la modélisation. Élaboration d'un guide de stratégie pour la surveillance biologique de l'exposition. Rapport R-337, IRSST; 2003.

Yoshikawa, M., Kawamoto, T., Murata, K., Arashidani, K., Katoh, T., Kodama, Y. Biological monitoring of occupational exposure to methyl ethyl ketone in Japanese workers. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 1995; 29(1):135-9.